

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ASSOCIATIONS ENTRE LE POLLEN DE GRAMINÉES ET D'HERBACÉES ET LES
VISITES À L'URGENCE POUR ASTHME CHEZ LES ENFANTS À MONTRÉAL,
ENTRE 1994 et 2004

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN GÉOGRAPHIE

PAR
LÉA HÉGUY

AOÛT 2007

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Même s'il porte le nom de son auteur, ce mémoire est le fruit d'un amalgame de contributions significatives, de discussions enrichissantes, de rencontres fructueuses et de lieux inspirants. Je voudrais donc profiter de cette page pour remercier les personnes qui, à différents moments et de diverses façons, ont donné un ton à ce projet et participé à son élaboration.

D'abord, je tiens à exprimer mon infinie reconnaissance à Dr. Michelle Garneau, ma directrice dont la passion pour l'environnement, ses bouleversements climatiques et la santé humaine a permis de démarrer ce projet qui lui tenait à cœur. De son éternel enthousiasme et de son énergie communicatrice, elle réussissait avec quelques mots à m'encourager dans mes avancées, à me relancer quand il le fallait.

J'adresse aussi de sincères remerciements à mon codirecteur Dr. Mark Goldberg qui est arrivé au moment opportun dans mon parcours. En plus du support méthodologique qu'il m'a offert avec grande générosité, sa patience, sa disponibilité et ses commentaires toujours constructifs m'ont amenée à réaliser ce projet avec une approche épidémiologique qui me faisait un peu défaut. Dans la foulée, je tiens à remercier Marie-France Valois pour ses conseils pratiques et son art de simplifier la statistique.

La réalisation d'un travail à long terme, ponctué de joyeuses motivations comme de baisses chroniques d'inspiration, est profondément influencée par l'équipe de recherche au sein duquel le projet tient place. Je tiens alors à remercier du fond du cœur la mienne, fort enviable, qui m'a encouragée, dynamisée et divertie tout au long de ces années. Marie-Claude Breton pour sa force tranquille, sa philosophie assez zen et ses conseils judicieux. Frédéric Guay pour ses compétences cartographiques et

techniques et pour son club social. Marie Raphoz, pour sa complicité, son oreille toujours attentive et son chocolat noir réconfortant.

Je remercie également Ouranos, le Consortium sur la climatologie régionale et l'adaptation aux changements climatiques, de m'avoir offert un cadre de recherche ouvert et formateur. Un lieu où se côtoient chercheurs éminents et étudiants dans un esprit d'échange ne peut être plus stimulant.

Je remercie enfin Claude Gagnon, du Réseau de Surveillance de la Qualité de l'Air de Montréal, pour m'avoir fourni les données de pollution atmosphérique.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	VI
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES	VIII
LISTE DES SYMBOLES	IX
RÉSUMÉ	X
 INTRODUCTION	 1
 <i>Chapitre I</i>	
ÉTAT DES CONNAISSANCES	4
1.1 L'asthme chez les enfants	4
1.1.1 Tendances récentes de la morbidité de l'asthme	5
1.1.2 Conséquences socio-économiques de l'asthme	7
1.2 L'asthme allergique	8
1.2.1 Définition de l'asthme	8
1.2.2 Facteurs de risque	8
1.2.3 Processus allergène	9
1.3 Le pollen allergène et l'asthme	10
1.3.1 Pollen allergène	10
1.3.2 Action synergique entre les pollens et les polluants atmosphériques ...	12
1.4 Études épidémiologiques	12
1.4.1 Associations positives	13
1.4.2 Aucune association	15
 <i>Chapitre II</i>	
DONNÉES ET MÉTHODOLOGIE	18
2.1 Données	18
2.1.1 Données sanitaires	18
2.1.2 Données d'exposition	19

2.2	Méthodologie statistique	23
2.2.1	Analyses descriptives et spatiales	23
2.2.2	Analyse de séries temporelles	23
2.2.3	Étapes de la modélisation	24
 <i>Chapitre III</i>		
	ASSOCIATIONS BETWEEN GRASS AND WEED POLLEN AND EMERGENCY DEPARTMENT VISITS FOR ASTHMA AMONG CHILDREN IN MONTREAL	31
	CONCLUSION	60
	ANNEXE A. Analyses descriptives et des visites à l'urgence pour asthme chez les enfants à Montréal, entre avril et octobre, 1994 et 2004	62
	ANNEXE B. Moyennes quotidiennes des concentrations polliniques et de polluants atmosphériques	65
	ANNEXE C. Graphiques des séries temporelles des visites à l'urgence pour asthme et des covariables	66
	ANNEXE D. Corrélation entre les variables polliniques, météorologiques et de pollution atmosphérique	72
	RÉFÉRENCES	74

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Stations d'échantillonnage de polluants atmosphériques sur l'île de Montréal, 1994 à 2004	27
Figure 2 : Compte journalier total des visites à l'urgence pour asthme chez les enfants de 0 à 9 ans à Montréal, 1994-2004	28
Figure 3 : Fonction d'autocorrélation des valeurs résiduelles des visites à l'urgence pour asthme chez les enfants de 0 à 9 ans après modélisation de la tendance et des cycles temporels, Montréal, 1994-2004	63
Figure A.1: Évolution temporelle par an de la moyenne quotidienne du nombre de visites à l'urgence pour asthme chez les enfants de 0 à 9 ans entre avril et octobre, Montréal, 1994-2004	65
Figure C.1: Évolution temporelle des visites à l'urgence pour asthme chez les enfants de 0 à 9 ans entre avril et octobre, Montréal, 1994-2004	66
Figure C.2: Évolution temporelle des concentrations moyennes quotidiennes des pollen entre avril et octobre, Montréal, 1994-2004	67
Figure C.3: Évolution temporelle des concentrations moyennes quotidiennes des variables météorologiques et de polluants atmosphériques entre avril et octobre, Montréal, 1994-2004	69
Figure D.1: Matrice de corrélation entre les variables météorologiques et de polluants atmosphériques entre avril et octobre, Montréal, 1994-2004	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A: Distribution annuelle du nombre de visites à l'urgence pour asthme chez les enfants de 0 à 9 ans à Montréal entre avril et octobre, 1994-2004	62
Tableau B: Distribution des indicateurs de pollen et des variables météorologiques et de pollution atmosphérique sélectionnées, avril à octobre, Montréal entre 1994 et 2004	65
Tableau D: Coefficients de corrélation de Pearson entre les variables polliniques et météorologiques et les polluants atmosphériques entre avril et octobre, Montréal, 1994 à 2004	72

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES

AAAAI	<i>American Academy of Allergy Asthma and Immunology</i>
AAIQ	Association des allergologues et des immunologues du Québec
ACAM	<i>Australian Center for Asthma Monitoring</i>
AIC	<i>Akaike Information Criterion</i>
APQ	Association Pulmonaire du Québec
ARL	<i>Aerobiology Research Laboratories</i>
IC	Intervalle de confiance
GIEC	Groupe d'Experts Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GLM	<i>Generalized Linear Model</i>
IgE	Immunoglobuline E
MPC	<i>Mean Percent Change</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RAMQ	Régie d'assurance maladie du Québec
RSQA	Réseau de Surveillance de la qualité de l'air

LISTE DES SYMBOLES

CO ₂	Dioxyde de carbone
°C	Degré Celsius
DiffP	Différence de Pression atmosphérique avec le jour précédent
m ³	Mètre cubique
μ	Micron
ns	<i>Natural spline</i>
NO ₂	Dioxyde d'azote
O ₃	Ozone troposphérique

RÉSUMÉ

L'asthme chez les enfants constitue un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, et de plus en plus d'études incriminent le pollen allergène dans l'exacerbation de l'asthme. Dans un contexte où les changements climatiques font désormais partie de la réalité, un ensemble de scénarios climatiques propices à la hausse des concentrations polliniques, à l'allongement des saisons de croissance et à l'augmentation de l'allergénicité du pollen est à prévoir. Ces perspectives préoccupantes suscitent l'intérêt de clarifier l'impact du pollen sur la santé respiratoire. À cet effet, l'objectif de cette étude consiste à évaluer, dans le contexte urbain montréalais, l'effet à court terme de l'exposition aux pollens de Graminées et d'Herbacées sur les visites et réadmissions à l'urgence pour asthme chez les enfants de 0 à 9 ans enregistrées entre avril à octobre, de 1994 à 2004.

Des analyses de séries temporelles ont été réalisées à partir de modèles paramétriques log-linéaires de Poisson, ajustés pour les tendances et cycles temporels, les conditions météorologiques quotidiennes (température, pression) et les polluants atmosphériques gazeux (ozone et dioxyde d'azote). Nous avons trouvé des associations positives entre les visites à l'urgence pour asthme et les pollens de Graminées, significatives trois jours après l'exposition. L'effet des Graminées est supérieur sur les réadmissions à l'urgence. Par contre, de faibles associations négatives significatives ont été décelées entre les visites à l'urgence deux jours après l'exposition au pollen des Herbacées, dont celui de l'herbe-à-poux.

Ces analyses indiquent que les visites à l'urgence pour asthme chez les enfants, particulièrement les réadmissions pour le même diagnostic, sont susceptibles d'augmenter lors de pics de concentrations polliniques de Graminées. Les résultats mitigés concernant les effets des pollens d'Herbacées mènent toutefois à l'évidence que des recherches plus poussées sur de plus longues périodes de temps doivent être faites pour approfondir les connaissances dans ce domaine.

INTRODUCTION

Les maladies allergiques et l'asthme constituent un problème de santé publique majeur. Les résultats d'une panoplie d'études réalisées à l'échelle internationale montrent que la prévalence de l'asthme s'est considérablement accru depuis 1960 (Evans *et al.*, 1987, Burney 1990), poursuit sa tendance à la hausse dans certains pays (Latvala *et al.*, 2005, Eptstein et Mills, 2005) ou semble avoir atteint un plateau dans d'autres régions du globe (Toelle *et al.*, 2004, Beggs et Bambrick, 2005). L'asthme entraîne une charge pour les individus et la société qui peut se mesurer en terme de réduction de la qualité de vie, d'incapacité, d'absentéisme au travail ou à l'école, de réduction de la productivité (Demoly, Godart et Bousquet, 2005). Il demeure souvent incontrôlé, et les frais reliés aux hospitalisations, visites à l'urgence, traitements aux médicaments, et aux ambulances génèrent des coûts de 162 millions de dollars américains annuellement au Canada (Seung et Mittmann, 2005).

Bien que les maladies allergiques comportent une importante composante génétique, une telle augmentation de la prévalence de l'asthme au cours des dernières décennies ne peut s'expliquer par un changement de la prédisposition génétique puisque ces changements dans une population s'opèrent habituellement sur des siècles (D'Amato *et al.*, 2002). La hausse de la prévalence de l'asthme est vraisemblablement le résultat de modifications dans l'exposition environnementale (D'Amato *et al.*, 2002; Epstein et Mills, 2005). Une multitude de facteurs influence le développement d'allergies respiratoires, mais une attention particulière a été portée sur l'environnement extérieur et principalement sur les composantes atmosphériques (D'Amato, 2000). À cet effet, les aéroallergènes (pollens et spores) ont été de plus en plus incriminés pour contribuer à l'exacerbation de l'asthme allergique (Burge et Rogers, 2000; D'Amato *et al.* 2005). Il a été trouvé qu'une importante proportion de la population souffre effectivement d'allergies au pollen (10% en France (Laaidi, Laaidi et Besancenot, 1997), et jusqu'à 35% des jeunes adultes en Europe possèdent des anticorps aux allergènes contenus dans le pollen de Graminées (Burney *et al.*, 1997). Bien que plusieurs études aient trouvé une association positive entre différents pollens et indicateurs sanitaires

de l'asthme, les résultats ne montrent pas avec une évidence constante le risque relié à l'exposition au pollen.

Le pollen fait précisément partie des éléments environnementaux qui ont subi une modification au cours des dernières décennies (D'Amato *et al.*, 2002). Conséquence de l'activité humaine récente, la hausse des concentrations de dioxyde de carbone dans l'atmosphère a mené à un chamboulement du système climatique planétaire (GIEC, 2001). En plus de l'augmentation de la température moyenne de l'air à la surface du globe, de la hausse de niveau moyen des mers et de la fréquence accrue des phénomènes climatiques extrêmes, il existe maintenant une évidence considérable des effets potentiels de l'augmentation des concentrations de CO₂ et du changement climatique sur les végétaux. D'abord, les végétaux semblent répondre à la hausse des températures et des concentrations de CO₂ en augmentant la photosynthèse, la biomasse et la productivité pollinique (Ziska et Caulfield, 2000; Corden et Millington, 2001). De plus, il y aurait augmentation considérable de l'allergénicité de certains grains de pollen, dont ceux provenant des arbres, associée aux hausses de température (Ahlholm, Helander et Savolainen, 1998). Par ailleurs, l'allongement des saisons polliniques serait également une conséquence de la hausse des températures (Beggs et Bambrick, 2005) puisque des hivers et des printemps plus doux amènent une pollinisation hâtive alors que les étés plus chauds retardent la fin des saisons polliniques (d'Amato *et al.*, 2005). Enfin, l'effet des îlots de chaleur peut faire devancer de 2 à 4 jours la date de pollinisation en milieu urbain par rapport à une zone rurale (D'Amato *et al.*, 2005).

L'association entre le pollen et les facteurs météorologiques étant établie, l'allongement des saisons polliniques et la hausse des concentrations polliniques imminents, la préoccupation demeure concernant la responsabilité réelle du pollen dans l'exacerbation de l'asthme. Le présent projet de recherche a donc été motivé par le désir de clarifier le lien entre les concentrations polliniques et un indicateur de la pathologie respiratoire. Le projet repose sur les objectifs suivants:

Objectif principal : Examiner les associations entre l'exposition à court-terme aux concentrations polliniques de Graminées, d'Herbacées et d'herbe-à-poux et les visites à

l'urgence pour asthme chez les enfants montréalais de 0-9 ans, entre avril et octobre (1994 à 2004).

Objectifs secondaires :

- Vérifier si le rang de la visite modifie la relation entre les concentrations polliniques et les visites à l'urgence pour asthme;
- Étudier la possibilité d'un délai entre le jour de l'exposition au pollen et les visites à l'urgence;
- Analyser l'effet possiblement confondant des variables météorologiques et de pollution atmosphérique dans la relation entre les concentrations polliniques et les visites à l'urgence pour asthme;
- Cartographier la répartition des visites à l'urgence pour asthme sur le territoire de Montréal.

L'hypothèse de ce travail consiste à l'observation d'une association positive significative entre les visites à l'urgence pour asthme chez les enfants et les concentrations polliniques d'Herbacées et de Graminées à Montréal, avec un délai de réaction de deux à trois jours.

Ce mémoire est présenté en trois chapitres. Le premier fait un portrait de la distribution spatiale et l'évolution temporelle de l'asthme à l'échelle mondiale, présente les mécanismes du processus allergène et de l'asthme, puis recense la littérature concernant les études d'association entre les pollens et l'asthme. Le second chapitre décrit les données ainsi que les méthodes statistiques utilisées dans cette étude. Enfin, le dernier chapitre introduit l'article scientifique issu de cette étude, incluant les résultats et la discussion.

CHAPITRE 1

ÉTAT DES CONNAISSANCES

L'asthme est une affection chronique qui suscite toujours des discussions quant aux causes qui la développe ou aux facteurs qui l'exacerbent. Dans un premier temps, cette revue de la littérature présentera le profil de la prévalence de l'asthme pédiatrique dans le monde ainsi que les résultats concernant les dernières tendances de différents indicateurs sanitaires de la pathologie. La seconde partie définira l'asthme allergique et le processus allergène alors que la dernière portion sera consacrée au pollen allergène et à la revue des résultats divergents d'études qui ont analysé l'association entre le pollen et l'asthme.

1.1 L'asthme chez les enfants

Au Canada comme dans tous les pays du Globe, l'asthme constitue un problème de santé publique majeur (Berrada, Boivin et Fortier, 2005; GINA, 2005). L'asthme affecte l'ensemble de la population, mais débute souvent dans l'enfance et représente la maladie respiratoire chronique la plus fréquente chez les enfants (OMS, 2000). La prévalence présente une grande variabilité géographique à l'échelle mondiale, touchant 6.7% de la population américaine (Rodriguez *et al.*, 2002), une moyenne de 10% des enfants européens (Van Den Akker-Van Marle, Bruil et Detmar, 2005), et ce taux atteint 14% à 16% chez les enfants australiens (ACAM, 2005). En Amérique du Sud (Costa Rica, Brésil, Panama, Uruguay, Pérou), on estime que ce taux varie entre 20% à 30%, il est presque nul chez les enfants de la Papouasie-Nouvelle-Guinée, avoisine les 20% au Kenya et varie de 10 à 15% chez les enfants de l'Inde (OMS, 2000).

Au Canada, l'asthme est l'une des affections chroniques les plus répandues qui touche 8,5% de la population âgée de plus de 12 ans (Chen *et al.*, 2005a) et 12% des enfants (Millar et Hill, 1998). Les régions de l'Atlantique sont les plus touchées au pays avec une prévalence de 14% chez les 0-14 ans, alors que les Prairies détiennent le taux le plus bas avec 10% (Millar et Hill, 1998). Au Québec, Le plus haut taux d'enfants de 1-4 ans ayant au moins une visite médicale avec diagnostic d'asthme se rencontre en Outaouais (11,1%) alors que le Nord/Nunavik/Baie-James (1,9%) et la région de Chaudière-Appalaches (6,1%) enregistrent les taux les plus bas (Laurier *et al.*, 2003).

1.1.1 Tendances récentes de la morbidité de l'asthme

Prévalence

L'un des problèmes concernant les études épidémiologiques sur la prévalence de l'asthme est relié à la grande hétérogénéité des méthodes utilisées pour déterminer le diagnostic, qui varient du questionnaire aux tests cliniques. Peu d'études consacrées à l'asthme ont été fondées sur les mêmes méthodes de diagnostic, ce qui rend difficile les comparaisons entre elles pour dresser un réel portrait de la prévalence à l'échelle mondiale (Demoly, Godard et Bousquet, 2005).

Les résultats d'un grand nombre d'études réalisées dans le monde indiquent que la prévalence de l'asthme s'est accrue depuis 1960, particulièrement chez les enfants (Mannino *et al.*, 1998; Akinbami et Schoendorf, 2002; Burney, 2002). Alors que certaines études révèlent que la tendance se poursuit depuis la fin du XX^{ème} siècle (Anthracopoulos *et al.*, 2001; Mannino *et al.*, 2002; Lee, Wong et Lau, 2004; Carlsen *et al.*, 2006; Wang, Zheng et Zhong, 2006), de plus en plus d'études publiées au cours des dernières années ont décelé une stagnation ou même un renversement de la tendance. Cette tendance à la baisse s'observe notamment à Hong Kong (Wong *et al.*, 2004), en Suisse (Braun-Fahrlander *et al.*, 2004; Grize *et al.*, 2006), en Australie (Toelle *et al.*, 2004), en Europe (Pearce et Douwes, 2006) et aux Pays-Bas (Van Schayck et Smit, 2005). Au Canada, Santé Canada (Comité de rédaction *Les maladies respiratoires au Canada*, 2001) et Senthilselvan *et al.* (2003) ont noté une tendance décroissante de la prévalence de l'asthme, principalement chez les enfants de 0 à 9 ans.

D'importantes initiatives à caractère éducatif prises par les autorités de santé publique ne seraient pas étrangères à cette diminution dans la prévalence de l'asthme (Ernst, Fitzgerald et Spier, 1996), puisque le changement dans l'attitude des parents semble avoir influencé positivement le taux de prévalence de l'asthme (GINA, 2005).

Visites à l'urgence

Aux États-Unis, le nombre de visites à l'urgence pour asthme a augmenté de 36% entre 1992 et 1996, le taux atteignant 7,3 ‰ en 1999 (Mannino *et al.*, 2002). Au Québec, l'étude de Laberge *et al.* (2000) présente des taux qui sont passés de 12,4 pour mille en 1992 à 14,4 en 1994 pour diminuer à 14,1 en 1996. Ces taux sont 4,5 fois plus élevés chez les 0-4 ans que chez les 5-44 ans. Les résultats de Laurier *et al.* (2003) rapportent une diminution du taux de visites à l'urgence pour asthme entre 1999 et 2001 pour l'ensemble de la population québécoise, passant de 16,2‰ pour 1000 à 13,1‰.

Hospitalisation et mortalité

Le nombre d'hospitalisations dues à l'asthme peut représenter un signe sérieux d'une mauvaise maîtrise de la maladie (Groupe de travail national sur la lutte contre l'asthme, 2000). Au Canada, l'asthme demeure la principale cause d'hospitalisation des enfants (Millar et Hill, 1998). Une tendance à la baisse du taux d'hospitalisation pour asthme chez les enfants est notée au plan mondial (Anderson *et al.*, 2004). Selon le Groupe canadien de consensus sur l'asthme chez l'adulte, le Canada n'échappe pas au virage avec un taux d'hospitalisation qui a décliné constamment depuis 1990 (Boulet *et al.*, 2006), avec une diminution du taux d'hospitalisations pour asthme dans tous les groupes d'âge. Par exemple, l'hospitalisation pour asthme chez les garçons de 0 à 4 ans est passé de 15‰ en 1987 à 0,9‰ en 1998 (Comité de rédaction *Les maladies respiratoires au Canada*, 2001).

Bien que très rare, la mortalité reliée à l'asthme demeure la conséquence la plus tragique de la maladie. Comme l'hospitalisation, la mortalité pour cause d'asthme a généralement diminué dans le monde entier (Stempel et Spahn, 2003; Demoly, Godard et Bousquet, 2005) et au Canada depuis 1985 (Comité de rédaction *Les maladies respiratoires au Canada*, 2001; Chen *et al.*, 2005a). La mauvaise maîtrise de l'asthme ou le fait que le régime thérapeutique

ne soit pas respecté pourrait être la cause de la mortalité due à l'asthme chez les jeunes au Canada (Groupe de travail national sur la lutte contre l'asthme, 2000).

Réadmissions

L'asthme étant une maladie chronique, les réadmissions à l'urgence pour cette maladie sont assez courantes (Chen *et al.*, 2005b), et constituent un problème majeur pour l'engorgement du système de santé. Les réadmissions peuvent être considérées comme étant un indicateur d'un asthme plus sévère et encore moins bien contrôlé (Weinberger, 2000). Pourtant, ces données sont rarement prises en compte dans les études sur la prévalence de l'asthme ou dans les analyses épidémiologiques. Au Canada, une étude réalisée entre 1994 et 1997 a calculé à l'urgence un taux de réadmission pour asthme de 23% chez les moins de vingt ans (Chen *et al.*, 2003), et le taux atteint 30% dans le cadre d'une étude américaine menée sur 10 ans (Bloomberg *et al.*, 2003). Les réadmissions pour asthme représentent une portion substantielle des admissions totales, d'autant plus que le risque de se retrouver à l'urgence dans le futur augmente avec chaque réadmission (Bloomberg *et al.*, 2003).

1.1.2 Conséquences socio-économiques de l'asthme

En plus de compromettre considérablement la qualité de vie de ceux qui en souffrent, l'asthme impose un lourd fardeau social et économique à la société (Millar et Hill, 1998). D'un point de vue financier, les coûts directs associés à cette affection sont reliés aux hospitalisations, aux services à l'urgence, aux consultations médicales, à l'usage d'ambulance, à la médication, aux tests diagnostics, à la recherche et à l'éducation (Groupe de travail national sur la lutte contre l'asthme, 2000). En plus des coûts directs, l'asthme pédiatrique engendre des coûts indirects occasionnés par exemple par des absences scolaires, par l'adaptation de l'environnement de l'enfant, le temps des parents consacré aux déplacements et à l'attente de soins médicaux (Groupe de travail national sur la lutte contre l'asthme, 2000; Huynen *et al.*, 2003). Comparativement aux enfants ne souffrant pas d'asthme, on note aussi l'impossibilité de participer aux cours d'éducation physique et des difficultés liées au sommeil (Van Den Akker-Van Marle, Bruil et Detmar, 2005), des difficultés à s'adapter en milieu scolaire, à suivre l'enseignement (Demoly, Godard et Bousquet, 2005). Au Canada, les coûts directs et indirects associés à l'asthme sont estimés de

504 à 648 millions de dollars, et la majeure portion des coûts directs est attribuée aux médicaments (124 millions\$) (Krahn *et al.*, 1996).

1.2 L'asthme allergique

1.2.1 Définition de l'asthme

Bien qu'il n'existe aucune définition universelle de l'asthme, une définition opérationnelle a été établie lors de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme (1999) : « L'asthme se caractérise par des symptômes paroxystiques ou persistants tels que la dyspnée, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, la production de mucus et la toux, associés une obstruction bronchique variable et à l'hyperréactivité des voies aériennes à des stimuli endogènes ou exogènes. L'inflammation et ses effets sur la structure des voies aériennes sont considérés comme un des principaux mécanismes responsables de l'apparition et de la persistance de l'asthme» (Boulet *et al.*, 1999).

1.2.2 Facteurs de risque

L'asthme est une pathologie multifactorielle où la génétique et l'environnement jouent un rôle interactif (Van den Akker-van Marle, Bruil et Detmar, 2005; Demoly, Godard et Bousquet, 2005). Les facteurs de risque peuvent se classifier selon qu'ils sont relatifs à l'hôte ou aux facteurs environnementaux. Les facteurs relatifs à l'hôte, prédisposant les sujets à être susceptibles ou non de développer l'asthme, incluent la prédisposition génétique au développement de l'asthme, l'atopie¹, l'hyperréactivité bronchique, le sexe et l'ethnie (GINA, 2005). La seconde catégorie comporte les facteurs environnementaux, qui influencent la susceptibilité au développement de l'asthme chez les sujets prédisposés et qui précipitent l'exacerbation de l'asthme et/ou sont responsables de la persistance des symptômes (GINA, 2005). Les facteurs environnementaux qui agissent comme déclencheurs de symptômes sont soit des allergènes saisonniers (pollens d'arbres, de Graminées ou foin, d'Herbacées, et certaines moisissures saisonnières) ou des antigènes permanents (pellicules d'animaux à

¹ **Atopie** : Prédisposition héréditaire à produire une quantité anormale des anticorps IgE en réponse à un allergène commun. L'atopie semble être un important facteur de risque puisque de 50% à 95% des cas d'asthme lui seraient attribuables (Lévesque *et al.*, 2006).

poils, mites de poussières, certaines moisissures d'intérieur (Asthma Society of Canada, 2005; Lévesque *et al.*, 2006). Les déclencheurs peuvent aussi être non-allergéniques, comme par exemple l'effort physique, la fumée de tabac, certaines conditions telles que les infections pulmonaires virales, certains gaz chimiques, certains médicaments, le stress, les changements de température, l'air froid et la pollution atmosphérique (OMS, 2003; Huynen *et al.*, 2003; Demoly, Godard et Bousquet, 2005).

Chez les enfants, la susceptibilité de développer l'asthme serait principalement déclenchée durant le développement du fœtus jusqu'à la cinquième année de vie (Schaubel *et al.*, 1996; Chen *et al.*, 2005a). Les principaux facteurs de risque sont une exposition importante des enfants susceptibles à des allergènes inhalés et des antécédents familiaux d'asthme ou d'allergie (Chen *et al.*, 2005a; GINA, 2005). Parmi les autres facteurs déterminants, sont à noter l'exposition à la fumée de tabac (incluant au cours de la vie intra-utérine), les infections respiratoires fréquentes (Von Mutius, 2000), le petit poids à la naissance (Schaubel *et al.*, 1996), le tabagisme maternel (Li *et al.*, 2005) et l'accouchement par césarienne (Smith *et al.*, 2004). Une théorie suggère que la récente progression de l'asthme pourrait être due en partie aux nouvelles conditions de propreté et d'aseptisation venues avec le mode de vie des pays industrialisés (Schaub *et al.*, 2006; von Mutius, 2007). Selon cette théorie, l'hygiène extrême dans laquelle vivent les enfants les prive du contact avec des micro-organismes et allergènes qui permettent de développer leur système immunitaire. Lorsqu'ils sont exposés à ces allergènes plus tard dans la vie, leur système immunitaire réagit trop fortement, ce qui déclenche l'asthme. La tolérance du système immunitaire aux allergènes se développerait au moment de l'exposition aux allergènes pendant la maturation du système immunitaire. Une exposition plus tard aux allergènes ferait fortement réagir le système immunitaire, déclenchant l'asthme entre autres réactions. Cependant, l'hypothèse de l'hygiène ne peut à elle seule expliquer adéquatement la récente augmentation de la prévalence de l'asthme dans les pays industrialisés (Platts-Mills *et al.*, 2005; Ramsey and Celedon, 2005; AAIA, 2007).

1.2.3 Processus allergène

L'asthme allergique est la forme de la pathologie la plus commune (GINA, 2005). L'allergie respiratoire est un état de sensibilité particulière pour des allergènes qui sont par ailleurs tolérés par la majorité des individus.

La première rencontre avec un allergène donné n'entraîne aucun symptôme clinique chez le futur malade. Chez certaines personnes, ce premier contact active néanmoins le système immunitaire qui sera désormais sensibilisé à l'allergène en question. Le processus allergique se déclenche lorsque l'allergène est détecté par les cellules lymphocyte B qui se modifient et se divisent. Ses cellules-filles produisent les immunoglobines E (IgE), des anticorps spécifiques à l'allergène qui a déclenché leur fabrication. Ceux-ci se fixent ensuite sur les mastocytes situés sur les parois des voies respiratoires, formant une structure apte à réagir de façon violente et immédiate à toute rencontre ultérieure avec l'allergène. Dès le second contact, des médiateurs chimiques sont alors déversés (l'histamine étant le plus commun) et quatre réactions sont enclenchées : la fermeture des bronches (bronchospasme), la transformation des bronches en « ressort » (bronchospasme), le gonflement interne de la paroi des bronches (œdème) et l'émission d'un mucus épais et collant (Klingler, 2002; ALCA, 2005).

1.3 Le pollen allergène et l'asthme

1.3.1 Pollen allergène

Les grains de pollen sont les gamétophytes (cellules sexuées) mâles émis dans la reproduction des plantes. La pollinisation consiste au transfert de grains de pollen des structures reproductrices mâles vers les femelles. Elle s'accomplit généralement via le vent (pollen anémophile) ou les insectes (entomophile). Le premier type est beaucoup plus allergène puisqu'une plante anémophile peut produire des millions de grains de pollen qui seront souvent transportés sur de grandes distances grâce à leur forme aérodynamique (Demoly, Godard et Bousquet, 2005). Les pollens entomophiles sont gluants et adhèrent aux antennes des insectes; ils sont rarement allergènes (Demoly, Godard et Bousquet, 2005; Aerobiology Research Laboratories [ARL], 2005). Une caractéristique morphologique

commune des pollens allergènes est leur petite taille, variant de 5 à 100 microns (Laaidi, Laaidi et Besancenot, 2002; Demoly, Godard et Bousquet, 2005). La composition protéique du pollen (antigènes) demeure le facteur de base qui détermine s'il est susceptible de causer une réaction allergique ou non (Laaidi, Laaidi et Besancenot, 1997; ARL, 2005). Facteur influençant aussi l'allergénicité des pollens, le nombre de grains émis dans l'atmosphère est fortement influencé par les conditions météorologiques : l'absence de pluie, une haute pression atmosphérique, un temps sec et de fortes amplitudes thermiques entre le jour et la nuit permettent des émissions de pollen importantes (Laaidi, Laaidi et Besancenot, 1997). Plusieurs études rapportent des recrudescences d'asthme allergique suite à un orage (Lewis *et al.*, 2000; Anderson *et al.*, 2001). Ces événements météorologiques feraient éclater les pollens, libérant ainsi les antigènes présents à l'intérieur des grains.

Plusieurs grains de pollen sont allergisants, et ceux-ci varient en nombre les régions bioclimatiques et les saisons. Au Québec, les végétaux dont il est pertinent de mesurer le pollen du point de vue de leur potentiel allergène et de leur abondance au Québec sont : les Graminées, certaines espèces d'Herbacées ainsi que les arbres et arbustes (ARL, 2005).

Les Graminées

Les Graminées, principalement les Poaceae, forment une importante famille botanique, regroupant près de 12 000 espèces différentes. Certaines contribuent à la production céréalière (maïs, seigle, blé, foin...) et d'autres à la formation des gazons. Les Graminées occupent de grandes superficies puisqu'elles colonisent les prairies, les fossés, les bords de route, les forêts ainsi que la plupart des terrains résidentiels et des parcs. Associée aux allergies estivales, la saison des allergies aux Graminées s'étend du début du mois de mai jusqu'à la fin octobre, et les concentrations maximales sont dénombrées entre de juillet et août (Asselin *et al.*, 1998).

Les Herbacées

Les Herbacées sont constituées de plusieurs familles qui totalisent plus de 25 000 espèces. L'herbe-à-poux et certaines mauvaises herbes pollinisent pendant la fin de l'été, entre juillet et octobre (ARL, 2006).

1.4 Études épidémiologiques

La recherche d'associations statistiques entre les indicateurs de santé d'une population et les indicateurs d'exposition aux aéroallergènes et qualité de l'air a fait l'objet de nombreux études dans le monde depuis quelques décennies. Le large spectre des problèmes abordés (effets à long-terme, à court-terme, nature des aéroallergènes considérées, facteurs potentiellement confondants) ont mené à diverses approches (individuelles, études de populations générales, de populations vulnérables) et schémas d'étude (essai thérapeutique contrôlé, étude de cohorte, étude de cas-témoin ou étude épidémiologique écologique).

Pour des raisons économiques et parce qu'elles fournissent de l'information sur la population évoluant dans un contexte environnemental réel, les études écologiques sont couramment utilisées pour les travaux en épidémiologie environnementale. Ces dernières traitent des données agrégées, non pas individuelles, et conséquemment analysent des paramètres mesurés au niveau de groupes d'individus. Le principe de base de ces études est de mettre en relation un indicateur de santé, les visites à l'urgence pour asthme par exemple, d'un nombre d'individus vivant dans une zone géographique déterminée, avec des mesures d'exposition moyennes attribuées à ce territoire. Les méthodes d'analyses sont variées, mais les analyses de séries temporelles semblent faire l'objet d'un certain consensus au cours des dernières années, dédiées particulièrement aux traitements statistiques des effets à court terme de l'exposition.

Un balayage de la littérature portant sur les études qui se sont penchées sur la relation entre la morbidité de l'asthme et les concentrations polliniques permet de constater un très large spectre plutôt hétérogène des résultats obtenus. Si certaines recherches ont détecté une forte association positive entre la morbidité de l'asthme et les concentrations polliniques, d'autres n'ont identifié aucune association, voire même une corrélation significativement négative. Rares sont les études dont l'indicateur sanitaire est celui des visites à l'urgence chez les enfants. C'est pourquoi les recherches qui incluent tous les indicateurs sanitaires, tant dans la

population générale que chez les enfants, sont présentées afin d'exposer l'ensemble des impacts sanitaires causés par le pollen.

1.4.1 Associations positives

Dans une étude clinique québécoise de neuf sujets asthmatiques sensibilisés au pollen, Boulet *et al.* (1993) ont trouvé qu'il y avait inflammation des voies respiratoires et diminution du débit expiratoire de pointe durant la saison pollinique des Graminées. Cette étude de cas-témoin a été exécutée à partir de tests t de Student et de Mann-Whitney.

Dans la mégapole de Mexico, Rosas *et al.* (1998) ont étudié les effets des aéroallergènes sur les admissions à l'urgence pour asthme enregistrées en 1991. L'analyse d'association, effectuée à l'aide de modèles linéaires généralisés [GLM], a décelé un effet significativement positif du pollen de Graminées sur l'indicateur de santé pour chacun des groupes d'âge étudiés (0-14 ans, 15-59 ans, plus de 60 ans). Cependant, la seule relation significative avec les pollens d'arbre a été négative avec un délai de 1 ou 2 jours.

Lewis *et al.* (2000) ont évalué l'effet synergique entre les aéroallergènes, la pluie et les tempêtes sur les visites et les admissions à l'urgence pour asthme à Londres (1993-1996). En ajustant pour les facteurs potentiellement confondants, les analyses de séries temporelles ont été réalisées à partir de modèles d'autorégression loglinéaires. La seule association significative trouvée avec les pollens de Graminées fût les jours de pluies ou d'orages, où les visites à l'urgence ont augmenté le deuxième jour après l'exposition. Aucune association n'a été trouvée avec les hospitalisations, et l'effet du pollen sur l'asthme n'a pas été modifié par les concentrations d'O₃ ou de NO₂.

Au cours de la période 1995-1998, en Espagne, Tobias *et al.* (2003) ont étudié la relation entre l'ensemble des admissions à l'urgence pour asthme et les concentrations de différents aéroallergènes (pollen et spores). Basés sur une analyse de séries temporelles utilisant la régression de Poisson dans des modèles additifs généralisés [GAM], lesquels ont été ajustés pour les facteurs environnementaux confondants et les cycles temporels, les résultats ont montré une association positive entre les admissions à l'urgence et les concentrations

polliniques d'Herbacées et de Graminées. Les plus fortes associations ont été observées avec un, deux ou trois jours de délai suivant l'exposition.

Au cours des saisons chaudes de 1996 et 1997, une recherche réalisée aux États-Unis (Lierl et Hornung, 2003) a étudié la relation entre le nombre de visites à l'urgence et d'hospitalisations pour asthme chez les enfants en retenant quelques indicateurs de la qualité de l'air, dont les comptes polliniques. Les analyses de régressions multiples (régressions de Poisson) ont permis de détecter une forte association significative entre le nombre de visites à l'urgence et les concentrations polliniques, particulièrement au cours des trois jours suivant l'exposition.

Dales *et al.* (2004) ont publié les résultats d'une étude menée entre 1993 et 2000 dans dix grandes villes canadiennes, en montrant une corrélation positive et significative entre les aéroallergènes et les hospitalisations pour asthme. Une analyse de séries temporelles effectuée à l'aide de GAM et ajustée pour les cycles temporels, les facteurs météorologiques et la pollution atmosphérique a permis de détecter une augmentation significative des hospitalisations pour asthme avec les populations avec les pollens de Graminées, d'arbres et d'Herbacées.

1.4.2 Aucune association

Une étude de Carlsen *et al.* (1984) a été menée en Norvège auprès des 169 enfants asthmatiques de deux ans et plus qui ont visité l'urgence pour asthme au cours de la période 1981-1983. Des analyses de corrélation effectuées avec des tests de rang de Wilcoxon-Mann-Whitney, de Pearson et t de Student n'ont trouvé aucune association entre l'indicateur sanitaire et les concentrations polliniques de bouleau ou de Graminées.

Dans le même sens, Khot *et al.* (1988) n'ont pas trouvé de corrélation significative entre le pollen de Graminées et les admissions à l'urgence pour asthme enregistrées dans un hôpital pour enfants de Brighton (Angleterre). Des modèles de régression de Poisson, ajustés pour le jour de l'étude, le jour de la semaine et les variables météorologiques, ont été utilisés.

Avec l'objectif d'investiguer les effets potentiels de l'ozone et certains aéroallergènes sur les symptômes de l'asthme, Delfino *et al.* (1996) ont élaboré une étude en 1993 en Californie (1993) impliquant une cohorte de 12 sujets asthmatiques âgés entre 9 et 16 ans. Des analyses de séries temporelles ont été effectuées avec des GLM et aucune association n'a été trouvée entre le pollen d'herbe-à-poux et les symptômes d'asthme.

Rossi *et al.* (1993) ont évalué la relation entre les visites à l'urgence pour asthme chez les personnes âgées de 15 à 85 ans et les paramètres météorologiques, aérobiologiques et chimiques de l'environnement extérieur. L'analyse effectuée à partir des coefficients de corrélation de Pearson qui n'ont révélé aucune association entre l'indicateur sanitaire et les concentrations polliniques (bouleau, aulne, saule, pin, pollen total).

Epton *et al.* (1997) ont conduit une étude en Nouvelle-Zélande (1992-1993) afin d'étudier la relation entre le climat, les spores et le pollen (Graminées, arbres et Herbacées) et les symptômes de l'asthme chez 139 sujets asthmatiques. Les analyses de régressions linéaires multiples utilisées n'ont pas permis de détecter une association significative entre les pollens et l'asthme.

Une étude menée à Londres entre 1987 et 1992 par Anderson *et al.* (1998) avait comme objectif principal d'analyser la relation entre les admissions à l'hôpital pour asthme et la pollution atmosphérique en intégrant l'effet du pollen de bouleau, du chêne et des Graminées. Pour les saisons chaudes, l'analyse d'association réalisée à l'aide de régressions de Poisson n'a inclus que les jours où les concentrations polliniques étaient supérieures à 0. Chez les enfants, une association positive a été trouvée avec le pollen de bouleau, alors que le pollen de chêne et celui des Graminées semble avoir eu un effet significativement négatif sur l'indicateur sanitaire de l'asthme.

Entre 1993 et 1997, une étude menée dans un hôpital pour enfants à Ottawa avait pour but d'examiner l'association entre les visites à l'urgence pour asthme et les concentrations de pollen et spores (Dales *et al.*, 2000). Aucune association n'a été détectée entre les visites à l'urgence et le pollen des Herbacées, des Graminées et des arbres. Les analyses de séries

temporelles utilisant des GAM ont été ajustées pour la température, l'humidité relative, la pression atmosphérique, les polluants atmosphériques et les cycles temporels.

À partir des données recueillies au cours de l'enquête ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), une analyse de la relation entre l'exposition au pollen et les symptômes allergiques chez les enfants a été réalisée en 1994-1995. Des analyses de régressions linéaires ont été utilisées en ajustant pour le produit intérieur brut et l'humidité relative annuelle moyenne. Une association inverse non-significative a été trouvée entre les comptes polliniques, incluant entre autre le pollen de Graminées, du bouleau et de l'herbe-à-poux, et l'asthme (Burr *et al.*, 2003).

Résumé

Les enfants sont généralement plus susceptibles que les adultes de développer une pathologie allergique comme l'asthme. Bien que de plus en plus de voies scientifiques s'élèvent pour annoncer une stagnation, voire même une diminution de la prévalence de l'asthme dans certains pays, d'autres études soutiennent une tendance à la hausse du phénomène. Néanmoins, la majorité s'entend sur le fait que l'asthme pédiatrique constitue une préoccupation sanitaire mondiale qui pourrait être expliquée par un changement dans l'exposition environnementale (Demoly, Godard et Bousquet, 2005).

L'hypothèse que le pollen allergène soit en cause dans l'exacerbation de l'asthme a été largement testée, toutefois les études épidémiologiques n'ont pas démontré avec une évidence constante l'association positive. Les résultats présentés dans la littérature ne sont pas uniformes, ils sont même contradictoires parfois. Les différentes méthodes statistiques utilisées, les populations choisies, les facteurs confondants considérés, la complexité des concentrations et compositions de pollen autant que les indicateurs de santé étudiés pourraient expliquer le manque d'uniformité des résultats.

CHAPITRE 2

DONNÉES ET MÉTHODOLOGIE

La présente analyse est basée sur quatre sources de données couvrant les années 1994 à 2004 : les visites à l'urgence pour asthme; les concentrations polliniques; les concentrations de polluants atmosphériques gazeux et les variables météorologiques. L'île de Montréal (45°3'N, -73°30'W) constitue le territoire à l'étude, traité selon sa définition territoriale en vigueur en 2001. Sa superficie de 500 km² abrite 1 812 723 habitants (Statistique Canada, 2001) dont le profil socio-économique et culturel est extrêmement diversifié. La population est desservie par 20 hôpitaux dont l'ensemble des services sanitaires sont couverts par le Régime universel de l'Assurance Maladie du Québec [RAMQ]. D'un point de vue physiographique et bioclimatique, la métropole québécoise se situe dans l'unité géologique des Basses-Terres du Saint-Laurent, sous un climat continental humide. L'érablière à caryers est le domaine forestier qui englobe l'ensemble de la région montréalaise (Asselin *et al.*, 1998) mais les surfaces boisées n'occupent plus que 13.5% du territoire à la faveur des herbacées et des graminées qui couvrent plus de 20% de la superficie totale (Asselin *et al.*, 1998).

2.1 Données

2.1.1 Données sanitaires

Les données de la base de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec [RAMQ] ont permis d'identifier tous les sujets ayant visité l'urgence des hôpitaux montréalais avec l'asthme comme premier diagnostic établi par le médecin à l'urgence (code de diagnostic 493 selon la 9^{ème} Révision de la Classification Internationale des Maladies), entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 2004. Nous avons choisi d'étudier les visites à l'urgence qui incluent un vaste spectre de sévérité de la pathologie. De plus, puisqu'il s'agit d'une ressource sanitaire plus

commune que les hospitalisations, cet indicateur a permis d'évaluer une plus grande population (Silverman, Stevenson et Hastings, 2003). Seules les visites à l'urgence effectuées à Montréal par des individus dont l'adresse résidentielle se situait dans la zone à l'étude ont été retenues. Pour chaque cas identifié dans la base de la RAMQ, les informations suivantes ont été recueillies concernant le bénéficiaire : âge et sexe, date de visite et adresse postale.

Afin d'étudier la relation entre les concentrations polliniques et le risque de visite à l'urgence pour asthme, nous avons défini l'indicateur de la pathologie selon des critères d'âge, de date des visites et du rang de la visite :

- Les sujets identifiés devaient être âgés de neuf ans et moins lors de la visite;
- L'objectif de l'étude étant d'étudier l'asthme allergique associée au pollen, la période à l'étude a intégré la totalité de la saison pollinique estivale. Les visites à l'urgence devaient avoir été effectuées entre le 1^{er} avril et le 31 octobre.
- Les cas sélectionnés ont ensuite été classifiés selon s'il s'agissait d'une première visite du sujet, ou d'une réadmission avec le même diagnostic.

La validation des données a aussi permis d'assurer que : les codes postaux des individus correspondaient exclusivement à leur lieu de résidence (les codes postaux associés à des établissements commerciaux ont été exclus); le code postal déclaré était valide au moment de la visite; une seule visite par jour par personne était conservée. Suite à la validation des données sanitaires, l'indicateur sanitaire a été construit en sommant chaque jour du nombre de visites à l'urgence pour asthme.

L'annexe A présente une distribution annuelle ainsi que l'évolution temporelle de la moyenne quotidienne du nombre de visites à l'urgence pour asthme chez les enfants à Montréal, entre 1994 et 2004.

2.1.2 Données d'exposition

Données polliniques

Les données quotidiennes des concentrations polliniques ont été obtenues par la compagnie privée *Aerobiology Research Laboratory* (Ontario) qui gère un réseau national de captages d'aéroallergènes à partir d'échantillonneurs rotatifs à impact de type « GRIPST-2000 ». À Montréal, l'échantillonneur est situé dans l'arrondissement de Ville Lasalle à environ 1 km de la rive nord du fleuve Saint-Laurent et placé à 2,45 mètres de hauteur depuis la surface du sol (figure 1). Les saisons d'échantillonnage s'étendent entre le 1^{er} avril et le 31 octobre, et elles ont été déterminées avec le souci de récolter l'ensemble du pollen produit. Les échantillons sont recueillis quotidiennement le matin, et les résultats, classifiés par espèces ou groupes d'espèces, sont exprimés en concentration (nombre de grains par mètre cube) moyenne sur les 24 heures précédentes. Certaines années présentent des séries non continues et donc 11% de l'ensemble des données sont manquantes pour la période d'étude (1994 à 2004).

Les saisons étudiées intègrent les mois d'avril à octobre inclusivement. Cependant, le capteur n'ayant pas été en fonction de façon régulière et continue, les données ont été disponibles avec quelques manques pour les périodes suivantes :

- | | |
|--|---|
| - 1994 : 1 ^{er} avril-30 septembre | - 1995 : 1 ^{er} avril-20 septembre |
| - 1996 : 1 ^{er} avril-13 octobre | - 1997 : 1 ^{er} avril-12 octobre |
| - 1998 : 1 ^{er} avril-11 octobre | - 1998 : 1 ^{er} avril-11 octobre |
| - 2000 : 1 ^{er} avril-7 octobre; 2001 | - 2001 : 1 ^{er} avril-31 octobre |
| - 2002 : 1 ^{er} avril-31 octobre | - 2003 : 1 ^{er} avril-13 octobre |
| - 2004 : 1 ^{er} avril-10 octobre. | |

En résumé, une moyenne de 2106 jours de données ont été disponibles, soit 89% de la période couverte (2354 jours). La distribution des données du pollen d'herbe-à-poux dans la période d'étude a permis d'extrapoler les valeurs polliniques nulles, augmentant ainsi le nombre de jours à intégrer dans l'analyse à 2114 jours (91% de la période étudiée).

Trois indicateurs d'exposition au pollen ont été élaborés en fonction des familles polliniques:

- Les Graminées: Graminea, Cyperaceae (composantes des gazons principalement) ;

- Les Herbacées, qui incluent les familles des : *Amaranthaceae*, *Chenopodiaceae*, *Compositae* (dont un grand groupe de mauvaises herbes), *Cruciferae* (crucifères) et *Umbelliferae* ainsi que les genres *Ambrosia* (herbe à poux), *Artemisia* (armoise), *Solidago* (solidage), *Lythrum*, *Plantago* (plantain), *Salsola*, *Typha* (quenouille), *Urtica* (orties), *Humulus* (cannabis), et autres types d'herbacées ;
- L'*Ambrosia* sp. seulement.

L'indicateur d'exposition est donc représenté par la concentration de pollen (nombre de grains par mètre cube (gr/m^3)) relevée chaque jour à Montréal.

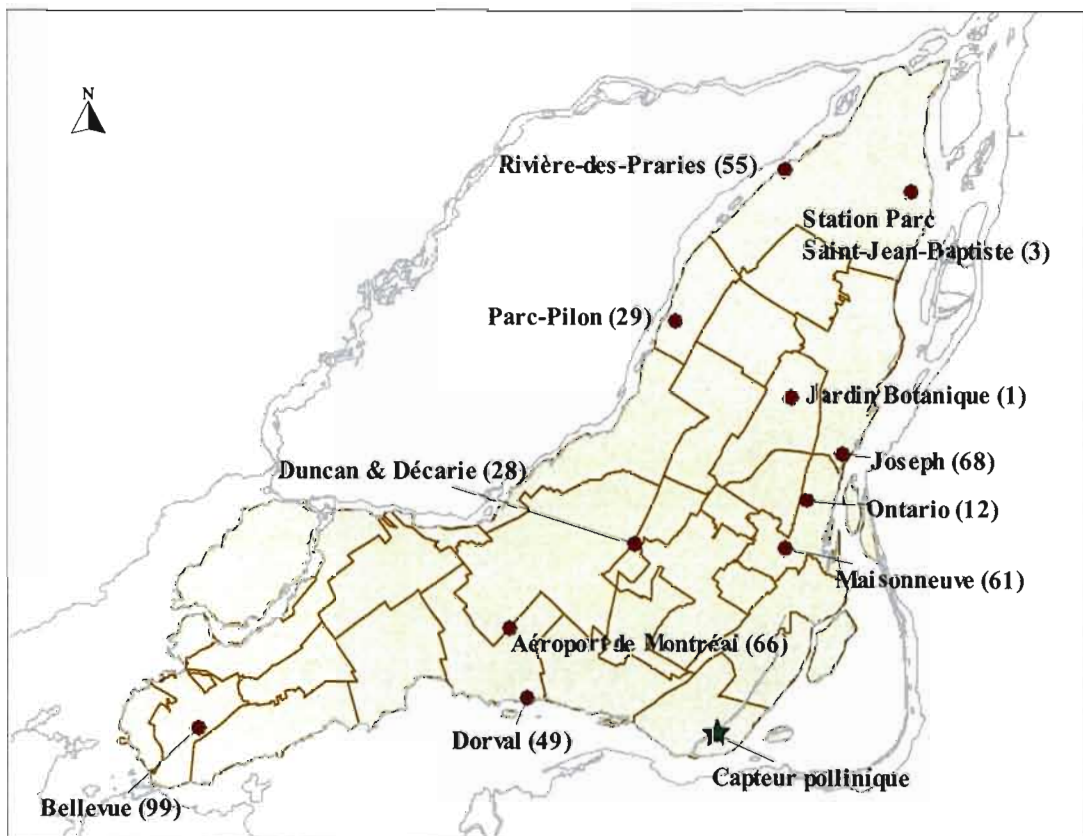


Figure 1. Stations d'échantillonnage pollinique et de polluants atmosphériques (numéro de station) sur l'île de Montréal, 1994 à 2004.

Cofacteurs

Les facteurs potentiellement confondants intégrés dans cette étude incluent les données quotidiennes des polluants gazeux et des facteurs météorologiques. Les données de pollution atmosphérique ont été fournies par le Réseau de Surveillance de la Qualité de l'Air à Montréal, qui compte 15 stations d'échantillonnage réparties sur le territoire montréalais (figure 1, p.21). Les polluants sont mesurés de façon continue avec des appareils qui sont basés sur les principes de mesure reconnus par l'Agence de protection environnementale des États-Unis (RSQA, 2006). Sur une base horaire, les concentrations d'ozone (O₃) sont mesurées par 14 stations selon la technique d'absorption à l'ultraviolet, alors que le dioxyde d'azote (NO₂) est mesuré par luminescence chimique dans 12 stations. Pour chacun des polluants gazeux étudiés (NO₂ et O₃), le nombre de stations n'a pas été constant dans le temps (RSQA, 2006). Certaines stations ont cessé temporairement ou définitivement de mesurer un des deux polluants au cours des 11 années de l'étude alors que d'autres stations l'ont ajouté. Les valeurs maximales journalières ont été calculées à partir des valeurs horaires enregistrées à chaque station, générant ainsi les cofacteurs associés aux polluants atmosphériques (Annexe B).

Les données météorologiques ont été obtenues par le Service météorologique du Canada (Environnement Canada) et enregistrées à la station de Dorval (45°468'N, 73°741'W). Les variables retenues sont les températures minimales et maximales ainsi que la pression atmosphérique maximale. La différence de pression maximale entre une journée et le jour précédent a aussi été calculée et retenue comme variable confondante.

2.2 Méthodologie statistique

2.2.1 Analyses descriptives et spatiales

Des analyses descriptives ont été effectuées afin de reconstituer le profil temporel des indicateurs sanitaires et environnementaux retenus dans l'étude. Les descriptions statistiques et évolutions temporelles sont présentées aux annexes A à C.

2.2.2 L'analyse de séries temporelles

L'étude des relations à court terme entre les indicateurs de pollen et les indicateurs de santé fait habituellement appel aux méthodes de modélisation de séries chronologiques. Appropriée dans le cas où la variable d'exposition présente une forte variabilité temporelle (Richardson, 2000), elle est largement utilisée dans le domaine de la pollution atmosphérique et ses effets sur la santé (Goldberg *et al.*, 2000; Dales *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2005b). L'étude de séries chronologiques permet d'expliquer la variation d'une série temporelle par les variations d'une autre série. Elle consiste ainsi à étudier l'association entre les variations temporelles d'un nombre d'événements de santé par les variations temporelles d'indicateurs environnementaux pour le même pas de temps (Walter, 1991). Les études de séries chronologiques reposent sur des données agrégées dont l'unité d'analyse est le jour (Goldberg, Burnett et Stieb, 2003; Ravault *et al.*, 2005). La variable dépendante est le compte quotidien de l'indicateur de santé (ex : le nombre de visites à l'urgence pour asthme par jour, le nombre de décès, ...) qui caractérise indirectement l'état de la santé d'un groupe de personnes déterminé dans une zone géographique (ici une zone urbaine). Les indicateurs d'exposition, construits à partir de mesures quotidiennes d'une variable environnementale (concentrations de pollen ou de polluants chimiques mesurées par une station ou un réseau de stations d'échantillonnage situé dans la zone d'étude), caractérisent l'exposition de la population dans son ensemble. Généralement, les fluctuations quotidiennes des variables météorologiques (température, pression et autres variables) sont aussi intégrées dans le modèle. Enfin, il est également pertinent d'intégrer d'autres facteurs de risque tels que les épidémies de grippe, données qui sont toutefois difficiles à obtenir et identifier (Goldberg, Burnett et Stieb, 2003).

L'intérêt du recours aux séries temporelles est justifié parce la méthode repose sur des données relativement faciles à obtenir car mesurées systématiquement (mortalité, données d'hospitalisation, d'exposition, ...). D'autre part, les analyses de séries temporelles bénéficient souvent de longues périodes de données et voient par conséquent leur puissance statistique renforcée (Eilstein *et al.*, 2005). Un avantage des études d'association entre séries chronologiques est celui de pouvoir étudier la temporalité de l'effet, c'est-à-dire de vérifier l'effet d'une variable quelques jours après l'exposition (Richardson, 2000). Enfin, elle répond aux impératifs de santé publique pour la surveillance des risques à court terme de facteurs environnementaux ambiants sur la santé d'une population.

2.2.3 Les étapes de la modélisation

L'approche retenue pour quantifier les risques sanitaires liés aux pollens repose sur le schéma des études épidémiologiques de séries temporelles. Depuis le début des années 1990, les modèles additifs généralisés (*generalized additive models* [GAM]) ont été considérablement utilisés pour étudier l'effet de facteurs environnementaux sur des indicateurs sanitaires depuis le début des années 1990. Au cours des dernières années, plusieurs chercheurs ont cependant trouvé que les GAM présentaient certaines faiblesses menant à des résultats biaisés et à des erreurs standards sous estimées (Dominici *et al.*, 2002). Pour remédier à ces problèmes méthodologiques, l'utilisation de modèles linéaires généralisés (*generalized linear models* [GLM]) a été proposée avec des fonctions de lissage *natural cubic spline* pour atténuer au minimum les cycles temporels. C'est ce modèle qui a été retenu dans le cadre de la présente étude.

Distribution de Poisson

En premier lieu, il faut savoir que la loi normale ne s'applique pas à un phénomène sanitaire de faible occurrence tel que celui des visites à l'urgence pour asthme, données binaires qui indiquent la présence ou non de l'indicateur sanitaire dans la population (Richardson, 2000; Goldberg *et al.*, 2000). Les analyses de séries temporelles ont été conduites en supposant plutôt que le compte journalier des visites à l'urgence pour asthme était approximativement distribué selon la distribution de Poisson. Cette dernière repose cependant sur le fait que la

moyenne et la variance de la distribution sont égales, ce qui en réalité n'est pas nécessairement le cas. Une *surdispersion* est souvent occasionnée par une variance de la distribution supérieure à la variance théorique attendue par le modèle de Poisson. L'estimation de quasi-vraisemblance (*quasi-likelihood*) a donc été utilisée dans le contexte des GLM afin de modéliser le log du compte quotidien des visites en fonction de variables explicatives, en corrigeant cette variation de non-Poisson dont la surdispersion est considérée constante (Chen *et al.*, 2005b; Goldberg *et al.*, 2006).

Filtre temporel et variables confondantes

L'étude de la relation entre la concentration pollinique et le nombre de visites à l'urgence pour asthme présente certaines difficultés liées principalement au contrôle de facteurs de confusion. En effet, les séries temporelles présentent certains facteurs temporels et environnementaux qui peuvent interférer dans la relation entre l'indicateur d'exposition et l'indicateur sanitaire (Eilstein *et al.*, 2005).

Une série temporelle comprend habituellement 3 types de composantes : une tendance, des cycles temporels courts (cycles hebdomadaires) ou longs (mensuels, annuels) et une variation aléatoire (Quénel *et al.*, 1999; Eilstein *et al.*, 2005). La figure 2 (p.27) présente le compte journalier de cette série où chaque point représente une observation (nombre de visites à l'urgence pour asthme) à un jour donné.

De la série se profilent clairement plusieurs cycles temporels : les variations saisonnières avec des niveaux plus importants au printemps et à l'automne qu'en été et, de façon moins marquée, une tendance sur le long terme. Dans les études écologiques fondées sur des séries chronologiques, il est habituellement nécessaire de tenir compte de l'existence de ces cycles et tendances temporels car ces types de variations systématiques peuvent perturber l'interprétation des liaisons à court terme recherchées entre les séries (Richardson, 2000). En outre, les cycles temporels induisent l'autocorrélation dans les séries de données sanitaires, c'est-à-dire qu'il est possible de prédire le nombre de visites à l'urgence d'un jour en fonction de celui de la veille par exemple (Quénel, *et al.*, 1999; Goldberg, Burnett et Stieb, 2003). Il est donc indispensable de tenir compte à la fois des phénomènes temporels et des

phénomènes d'autocorrélation pour supprimer les cycles temporels des séries et ne conserver que la variation aléatoire de la série. À cet effet, un filtre temporel a été déterminé pour chacun des modèles construits. Un modèle différent a été structuré pour chacun des indicateurs de santé (première ou unique visite, réadmission) et en intégrant séparément chacun des indicateurs polliniques. Un ajustement pour le jour de l'étude a également été réalisé afin d'éliminer l'effet de la tendance décroissante des visites à l'urgence pour asthme au cours de la période étudiée.

Le meilleur filtre temporel a été sélectionné afin de minimiser l'autocorrélation des résidus de la série. Il s'agit d'un critère important puisque le modèle quasi-vraisemblance suppose que les observations sont statistiquement indépendantes. En pratique, il est impossible d'éliminer entièrement l'autocorrélation dans la série, cependant de petites corrélations résiduelles n'affectent pas les estimations statistiques (Goldberg *et al.*, 2000). Le test de Bartlett permet de sélectionner le filtre temporel pour le jour de l'étude. La plus petite valeur de Bartlett renseigne sur le nombre de degrés de liberté des fonctions de *natural cubic spline*² qui produisent une série temporelle filtrée s'approchant du processus de bruit blanc (indépendance des données), démontrant ainsi un minimum d'autocorrélation dans les résidus de la série temporelle (Priestly, 1981).

Les modèles de base GLM avec une fonction de lien log sont de la forme :

$$E[\log(Y_i)] = \alpha + ns(i, df) + \text{facteur (mois)} + \text{facteur (jour de la semaine)} + \text{facteur (année)} + \text{pollen}$$

où : Y_i correspond au nombre de visites à l'urgence pour asthme; i indique le jour de la série temporelle; $[ns(i, df) + \text{facteur (mois)} + \text{facteur (jour de la semaine)} + \text{facteur (année)}]$ est le filtre temporel pour le jour de l'étude, le mois, le jour de la semaine et l'année.

² Les fonctions *splines*, pour le lissage des données, réalisent une régression polynomiale (cubique dans notre cas) par intervalles en imposant des conditions de continuité, de pente et de courbure aux frontières (Eilstein *et al.*, 2005).

Un choix judicieux du filtre temporel dans le modèle statistique permet de créer une série temporelle des résidus en accord avec le processus de bruit blanc. La figure 3 montre que l'autocorrélation des résidus est grandement réduite pour les premiers jours de délai, après avoir pris en compte les phénomènes temporels dans le modèle.

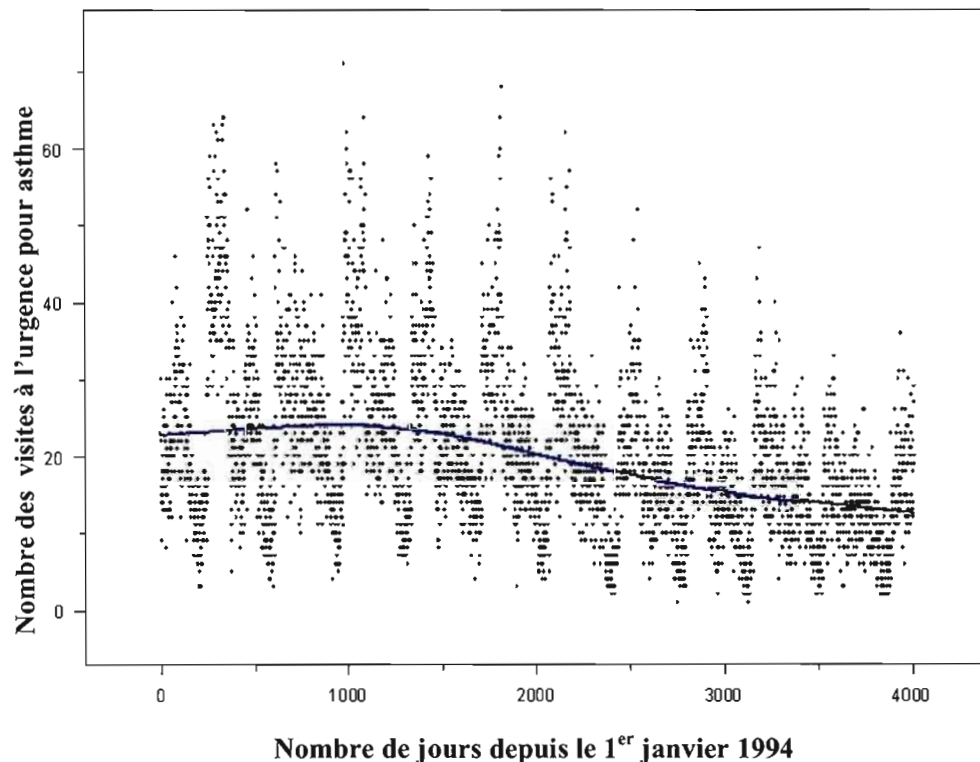


Figure 2. Compte journalier total des visites à l'urgence pour asthme chez les enfants de 0 à 9 ans à Montréal, entre 1994 et 2004.

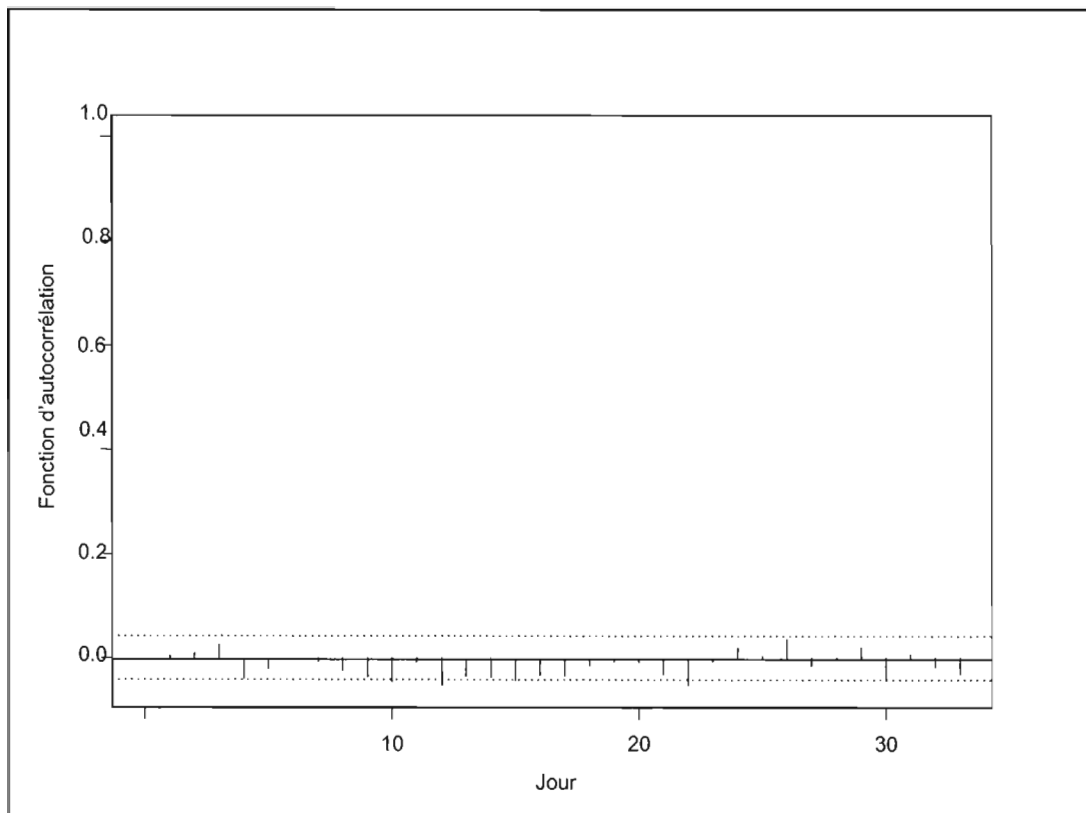


Figure 3. Fonction d'autocorrélation des valeurs résiduelles des visites à l'urgence pour asthme chez les enfants de 0 à 9 ans après modélisation de la tendance et des cycles temporels à Montréal entre 1994 et 2004.

L'étape suivante consiste à éliminer l'effet des facteurs potentiellement confondants qui peuvent interagir sur les visites à l'urgence pour asthme. La prise en compte des facteurs de confusion est cruciale dans les études d'observation, particulièrement où la faiblesse des risques estimés de la variable explicative, comme celle du pollen, peut rendre plausible le fait qu'une partie de cet effet provienne plutôt des variables concomitantes. Il n'y a pas de consensus sur la définition des variables météorologiques à utiliser (Richardson, 2000). Nous avons retenu la température, la pression atmosphérique, le dioxyde d'azote et l'ozone. Il s'agit d'élaborer des modèles qui permettent d'estimer le risque des visites à l'urgence pour asthme lié à l'exposition journalière au pollen et ce, indépendamment de ces facteurs de

confusion (Ravault *et al.*, 2005). Trois aspects ont été considérés avant l'introduction des variables confondantes dans le modèle.

Tout d'abord, il est important au préalable de s'assurer du minimum de corrélation entre les variables d'ajustement. Le test de Pearson a été approprié pour effectuer cette vérification (Annexe D). Ensuite, il faut tenir compte de la forme de la relation entre les facteurs confondants et de l'indicateur sanitaire. Nous avons donc vérifié s'il s'agissait de fonctions exposition-réponse linéaires ou non. En développant les modèles, nous avons inclus les covariables comme *natural splines* avec différents degrés de liberté (0 à 5 degrés de liberté), et vérifié la qualité de l'ajustement (à partir du critère AIC). La vérification visuelle des fonctions exposition réponse a confirmé que tous les cofacteurs étaient consistants avec la linéarité (Cao *et al.*, 2006). Nous avons effectué les analyses à partir de deux combinaisons de covariables, soit le modèle 1 : Différence de P + Tmin + O₃ max + NO₂ max; et le modèle 2 : P max + Tmax + O₃ max + NO₂ max.

Ces modèles finaux sont de forme :

$$E[\log(Y_i)] = \alpha + ns(i, df) + \text{facteur (mois)} + \text{facteur (jour de la semaine)} + \text{facteur (année)} + \beta_1 * \text{météo} + \beta_2 * \text{polluants} + \beta_3 * \text{pollen}$$

où : Y_i correspond au nombre de visites à l'urgence pour asthme; i indique le jour de la série temporelle; $[ns(i, df) + \text{facteur (mois)} + \text{facteur (jour de la semaine)} + \text{facteur (année)}]$ est le filtre temporel pour le jour de l'étude, le mois, le jour de la semaine et l'année; météo et polluants sont les valeurs quotidiennes des variables météorologiques et de pollution atmosphérique confondantes, et β est le coefficient qui représente l'augmentation du nombre de visites par jour par unité de variation des covariables.

Enfin, le délai entre la date de l'exposition aux aéroallergènes et une éventuelle visite à l'urgence pour cause d'asthme n'est pas connu. Nous avons donc étudié l'effet d'une hausse de concentration pollinique sur les visites le jour même de l'exposition, puis jusqu'à cinq

jours suivant cette hausse. Les effets des covariables ont été introduits pour le même jour que l'exposition au pollen.

Calculer l'effet

L'estimation de l'effet du pollen sur l'indicateur sanitaire peut s'exprimer en fonction d'un pourcentage de changement moyen par augmentation d'une unité de la variable explicative. Toutes les relations étant linéaires, l'estimation a été calculée comme étant l'augmentation relative du nombre de visites à l'urgence pour asthme (en logarithme) par l'augmentation d'un intervalle spécifique de la concentration pollinique. Le pourcentage de variation dans la moyenne du nombre de visites à l'urgence a été calculé pour chacun des groupes de pollen, pour une augmentation égale à un intervalle déterminé de la concentration pollinique (10 grains par exemple). Nous référons à cette mesure comme étant le *mean percent change* [MPC]. Pour chacun des MPC, nous avons calculé les valeurs supérieures et inférieures de l'intervalle de confiance à 95%, en supposant que le coefficient était distribué normalement, avec une erreur standard corrigée pour une dispersion de non-Poisson (Goldberg *et al.*, 2000 ; Goldberg *et al.*, 2006).

Les analyses de séries temporelles ont été menées avec l'édition professionnelle du logiciel S-Plus 2002 (6.1) pour Windows.

CHAPITRE III

Associations between Grass and Weed Pollen and Emergency Department Visits for Asthma among Children in Montreal.

Léa Héguy^{a,b}, Michelle Garneau^{a,b} Mark S. Goldberg^{c,d,e}

^a Geography Department, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada

^b Consortium Ouranos sur la climatologie régionale et l'adaptation aux changements climatiques, Montréal, Québec, Canada

^c Department of Medicine, McGill University, Montréal, Québec, Canada

^d Division of Clinical Epidemiology, McGill University Health Centre, Montréal, Québec, Canada

^e Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montréal, Québec, Canada

RÉSUMÉ

Contexte et objectif : L'asthme chez les enfants constitue un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, et de plus en plus d'études incriminent le pollen allergène dans son exacerbation. Dans un contexte de changement climatique, un ensemble de scénarios climatiques et de pollution atmosphérique propices à la hausse des concentrations polliniques, à l'allongement des saisons polliniques et à l'augmentation de l'allergénicité du pollen est à prévoir. Ces perspectives préoccupantes suscitent l'intérêt de clarifier l'impact du pollen sur la santé respiratoire. À cet effet, l'objectif de cette étude consiste à évaluer, dans le contexte urbain montréalais, l'effet à court terme de l'exposition au pollen de Graminées et d'Herbacées sur les visites et réadmissions à l'urgence pour asthme chez les enfants âgés entre 0 et 9 ans enregistrées au cours des mois avril à octobre, entre 1994 et 2004. Méthodologie et résultats : Des analyses de séries temporelles ont été réalisées à partir de modèles paramétriques log-linéaires de Poisson, ajustés pour les tendances et cycles temporels, les conditions météorologiques quotidiennes (température, pression atmosphérique) et de polluants atmosphériques gazeux (O_3 et NO_2). Nous avons trouvé des associations positives entre les visites à l'urgence pour asthme et le pollen de Graminées, et significatives trois jours après l'exposition. L'effet des Graminées est supérieur sur les réadmissions à l'urgence. Par contre, de faibles associations négatives significatives ont été décelées entre les visites à l'urgence deux jours après l'exposition au pollen des Herbacées, dont celui de l'herbe-à-poux. Conclusion : Ces données indiquent que les visites à l'urgence pour asthme chez les enfants et particulièrement les réadmissions pour le même diagnostic, sont susceptibles d'augmenter lors de pics de concentrations polliniques de Graminées.

ABSTRACT

Context and Objective: Asthma among children is a major public health problem worldwide. There is an increasing number of studies suggesting a possible association between allergenic pollen and exacerbations of asthma. In the context of global climate change, a number of future climate and air pollution scenarios predict increases in concentrations of pollen, an extension of the pollen season, and an increase in the allergenicity of pollen. The goal of the present study is to evaluate the short term effects of exposure to grass and weed pollen on emergency department visits and readmissions for asthma among children age 0 to 9 years living in Montreal between April and October, 1994-2004.

Methodology and Results: Time-series analyses were carried out using parametric log-linear overdispersed Poisson models, that were adjusted for temporal variations, daily weather conditions (temperature, atmospheric pressure), and gaseous air pollutants (ozone and nitrogen dioxide). We found positive associations between emergency department visits and concentrations of grass pollen three days after exposure. The effect of grass pollen was higher on emergency department readmissions as compared to initial visits. Weak negative associations were found between weed pollen (including ragweed pollen) and emergency department visits two days after exposure.

Conclusion: The data indicate that among children emergency department visits increased with increasing concentrations of grass pollen.

Keywords: Pediatric Asthma, Pollen, Epidemiology, Time-series Studies, Climate Change.

Abbreviations : AIC, Akaike Information Criterion; CI, Confidence interval; MPC, mean percent change; NO₂, Nitrogen dioxide; O₃, Tropospheric ozone; P, Atmospheric pressure; DiffP; Change in atmospheric pressure from the previous day; QHIP, Québec Health Insurance Plan.

1. Introduction

Climatic conditions have a large influence on the environment and on vegetation, and it appears likely that climate change will affect growth and the reproduction cycle of vegetation and the production of pollen (D'Amato et al., 2005; Beggs and Bambrick, 2005). Particularly sensitive to temperature, duration of sunshine and ambient CO₂, the production of pollen has increased with the 0.6°C increase in the global average temperature at the surface of the earth over the past 100 years (Root et al., 2003). Additionally, studies have shown an earlier start to the pollen season, an increase in the number of growing days, and greater pollen production (Ziska and Caufield, 2000; Thibaudon, Outteryck and Lachasse, 2005; Breton et al., 2006).

With the anticipated longer growing seasons and higher concentrations of pollen, attention has now turned to understanding the effects of pollen on respiratory health problems, such as asthma and allergic rhinitis (Breton et al., 2006). There is mounting evidence that asthma has a multifactorial pathology, and may include interactions between genetic and environmental factors (Demoly, Godart and Bousquet, 2005; Van Den Akker-Van Marle, Bruil and Detmar, 2005). Consequently, it is difficult to identify the role of each risk factor in the development of the disease (Annesi-Maesano, 1999). In order for atopic asthma or allergic conditions to develop, it seems that both a genetic predisposition and exposure to an allergen, such as pollen, is required (Gilmour et al., 2006). The hypothesis that allergenic pollen exacerbates asthma has been widely studied, although the epidemiological data is not entirely consistent. Emergency department visits for asthma have been found to be associated positively with ambient concentrations of pollen (Lierl and Hornung, 2003; Tobias et al., 2003; Dales et al.,

2004), with concentrations of pollen from ragweed (Salvaggio, Seabury and Schoenhardt, 1971) and from grass (Rosas et al., 1998). On the other hand, Carlsen et al. (1984) and Khot et al. (1988) did not find a positive association between pollen from grass and emergency department visits or hospitalizations and Delfino et al. (1996) did not find evidence of a relationship between symptoms of asthma and concentrations of pollen from ragweed. As well, in other studies (Rossi et al., 1993; Dales et al., 2000) no association between concentrations of different species of pollen, or groups of species (trees, weeds, grasses, total pollen) and symptoms, emergency department visits, or hospitalizations were observed. Interpreting the wide spectrum of results from these studies, taken as a whole, is very difficult because of chance, differing statistical methods, disparate study populations, treatment of confounding factors, the complexity of the data on pollen, and varying health indicators that were used.

The goal of the present study was to determine whether an association exists between concentrations of pollen from grass and weeds (more specifically ragweed) and emergency department visits for exacerbations of asthma among children nine years of age and younger in Montreal, Canada, between 1994 and 2004. Moreover, we attempted to verify: (1) the sensitivity of the findings to the inclusion of weather and air pollution into the models, and (2) the effect of combining data from initial emergency department visits and those from repeat visits that could introduce correlation in the health data (Chen et al., 2005).

2. Data and Methodology

2.1. Study Population

The Island of Montreal comprised the study population. In 2001, its area was 500 km² with 1,812,723 inhabitants (Statistic Canada, 2001) who have extremely diverse socio-economic and cultural profiles. The population is served by a network of 20 hospitals, the services of which are managed by the universal Québec Health Insurance Plan (QHIP).

The QHIP database allowed the identification of all emergency department visits for asthma among children under the age of nine years who were residents of Montreal between 1994 to 2004 (April 1 to October 31) in all Montreal hospitals. Asthma was defined according to the initial assessment of the attending emergency physician (diagnostic code 493 according to the 9th revision of the World Health Organization's International Classification of Diseases). We were able to identify whether the emergency department visit for asthma was the first made by the patient during the study period or was a readmission.

2.2. Exposure Data

Pollen Data

Daily concentrations of pollen were obtained from the Aerobiology Research Laboratory. Based in Ontario, this private company manages a national network of aeroallergen collectors employing "GRIPST-2000" type rotary impact samplers. In Montréal, the sampler is located in the municipality of LaSalle, situated roughly one km from the north shore of the Saint-

Lawrence River and it was installed 2.45 meters above ground level. The sampling season covers the period from April 1st until October 31st, an interval chosen in order to capture all annual pollen. The samples were collected daily, in the morning, and classified by species or groups of species. The data are provided as a daily average concentration (number of grains per cubic meters over the preceding 24 hours). About 12% of the data were missing over the study period (1994 to 2004). For this study, the pollen generating species were grouped into three classes: grasses (including cereal crops); weeds (including ragweed); and ragweed.

Confounding Variables

Potentially confounding factors included selected gaseous pollutants and meteorological factors were measured on an hourly basis. Twelve fixed-site monitoring stations situated on the Island of Montréal were used to record hourly concentrations of ozone (O₃) and nitrogen dioxide (NO₂). Ozone was measured using ultraviolet absorption and nitrogen dioxide was measured by chemical luminescence. We used in the study daily maximal concentrations of these pollutants.

Weather data were obtained from the Meteorological Service of Canada (Environment Canada) from recordings made at the Dorval airport on the Island. We used daily values of minimum and maximum temperature, maximum air pressure, and change in maximum air pressure from the previous day.

2.3. Statistical Methods

Standard time series analyses were used to quantify the health risks associated with pollen (Dales et al., 2000; Stieb et al., 2000; Goldberg et al., 2001; Tobias et al., 2004, Goldberg et al., 2006). With emergency department visits for asthma being relatively rare, we assumed that the logarithm of the daily number of visits were distributed as a Poisson variate. As overdispersion is often the result of a greater variation in the distribution than expected by the Poisson model, we thus used quasi-likelihood estimation in Generalized Linear Models (in S-PLUS; MathSoft Inc., 2002) to model the logarithm of daily counts of visits as functions of the predictor variables (pollen concentrations, air pollution, weather) (Chen et al., 2005; Goldberg et al., 2006).

Natural cubic splines were used to model the continuous independent variables. Because varying temporal cycles (annual, monthly, weekly, week day, and long-term trends) introduced autocorrelation into the outcome data (Richardson, 2000), it was necessary to eliminate these systematic variations through the use of a temporal filter. This filter was developed for each model with the number of cubic natural spline knots that minimized Bartlett's statistic, a measure that recorded whether the filtered time series was consistent with a white noise process (Priestly et al., 1981). After selecting the temporal filter, we assessed a number of models that included the following covariates: daily maximum temperature; three-day average maximum temperature; daily maximum air pressure; daily minimum temperature; and change in maximum air pressure over the previous 24 hours. The model that minimized the AIC was selected as our final model, and the air pollution variables

(daily maximum ozone concentrations, daily maximum carbon dioxide concentrations) were then added as linear covariates. In developing these models, we included the covariates as natural cubic splines across a range of degrees of freedom (from 0 –5df) and inspected the goodness of fit (through the AIC statistic) and visual inspection of the resulting exposure-response functions (Cao et al., 2006); we determined that all were consistent with linearity. Specifically, we evaluated two different combinations of natural spline functions: (1) maximum temperature, maximum pressure, maximum O₃, maximum NO₂, and (2) minimum temperature, change in pressure over the previous 24 hours, maximum O₃, and maximum NO₂. We did not find any important differences in the estimates of effect for pollen between these two sets of covariates.

Given that the delay between the date of exposure to aeroallergens and an eventual emergency department visit was unknown, we studied the effect of an increase in atmospheric pollen on emergency department visits for the same day, the following day (lag 1 day), and for each day up to five days following the increase in pollen levels. The effects of air pollution and weather were evaluated at the same lag as pollen.

Once the final models were selected, the percentage change in the mean number of emergency department visits due to asthma for an increase of 10 pollen grains was calculated (referred to as mean percentage change (MPC)), assuming a linear relationship. The 10 grain interval, which corresponds to actual variations in pollen concentrations that might be observed from day to day, was chosen so that the final results would be plausible and more easily understood. The 95% confidence intervals associated with the MPC were calculated, assuming that the regression coefficient was distributed with a standard error corrected for a non-Poisson dispersion (Goldberg et al., 2006).

3. Results

The results are based on a total of 43,780 emergency department visits from asthma. A total of 22,756 visits were recorded as a first or sole visit (51.9% of the total) over the study period, while 21,024 visits (48.3% of the total) represented readmissions with the same diagnostic code as a previous visit (Table 1). There was a decrease in time in the annual number of emergency department visits, with 5,156 visits in 1994 as compared to 2,427 in 2004 (Figure 1). The distribution of emergency department visits from asthma are shown in Table 1 and the pollen data, meteorological variables, and atmospheric pollutants are summarized in Table 2. According to the averages calculated for the 11 years of the study (Figure 1), the grasses produced pollen mostly between May 31st and September 22nd; the weeds between June 11th and October 14th, with the ragweed season lasting from August 6th until the 28th of September.

Table 3 summarizes the results of the analysis of the association between concentrations of pollen and aggregated emergency department visits. The incorporation of weather and air pollution variables did not significantly affect the associations described above between pollen concentrations and health indicators.

Of the three types of pollen that were investigated, only those from grass were found to have a significant positive association with emergency department visits, and only at lag 3 days (MPC=1.73%; 95%CI: 0.24-3.25%). The results of analyses addressing the type of emergency department visit (first vs. readmission) were slightly different from the findings

from the aggregated visits (Figure 3): significant positive associations were found for first visits and grasses at lag 3 days (MPC=2.08%; 95%CI: 0.28-3.91%) and also at lag 5 days (MPC=1.91%; 95%CI: 0.09-3.76%); and a positive association was found for readmissions and grass pollen at lag 4 days (MPC=2.37%; 95%CI: 0.30-4.49%).

On the other hand, significant negative associations were found between weed pollen and emergency department visits: on the second day after exposure, we found an MPC of -0.54% (95%CI: -0.93 – -0.15%) and on the third day after exposure we found an MPC of -0.66% (95%CI: -1.07 – -0.25%). Analyses designed to isolate the role of ragweed on emergency department visits did not show associations that differed significantly from those of weed pollen.

Discussion

We investigated the potential impact of exposure to three types of pollen upon emergency department visits for asthma among children nine years of age and under. We also investigated the possible confounding effect of selected gaseous air pollutants on this association, and considered the possibility that concentrations of pollen were associated more strongly to emergency department readmissions than to initial visits. We found that daily increases in emergency department visits from asthma were associated with higher concentrations of pollen from grass species three days after exposure (lag 3 days). Additionally, further analyses of initial emergency department visits and readmissions revealed a significant positive effect at lag four days (for readmissions) and lag five days (for initial visits). Negative associations were found between pollen from weeds and emergency

department visits for all species of weeds (initial visits and readmissions) and for ragweed alone (initial visits only) with a delay of two to three days. We found little confounding effects from concentrations of O₃ or NO₂.

Some of the results found in this study are consistent with other epidemiological studies and with clinically understood mechanisms. The positive association observed for the grasses is consistent with some other studies that accounted for the influence of air pollution (Rosas et al., 1998; Lewis et al., 2000; Tobias et al., 2003) and one that did not (Newson et al., 1998). Furthermore, the lag periods that we observed suggest that the asthma response due to pollen has a delay of about three days. This observation agrees with the results of other studies which have shown similar delays (Tobias et al., 2004; Cakmak et al., 2005). The observed lag is also consistent with the attempts at self-medication that typically precede emergency department visits (Tobias et al., 2004). Canny (1989) reported that 84% of the asthmatic children had symptoms for 72 hours or less prior to arriving at the emergency department.

The significant negative association uncovered between emergency department visits and the concentration of pollens from weeds, more specifically ragweed, does not support the hypothesis that exposure to strong concentrations of allergenic pollens is a risk factor for the development of asthma. Other studies have also shown negative associations between pollen from grasses (Burr et al., 2003) and tree species (Stieb et al., 2000) and the incidence of certain respiratory problems while other studies showed no relationship between various indicators of asthma and concentrations of pollen (Delfino et al., 1997; Epton et al., 1997; Anderson et al., 1998). This lack of consistency may be due to various causes: chance; geographical differences in the levels, types, and mixtures of allergens in the environment;

prevalence of atopy in the population; the choice of the health indicator; and statistical methods.

Many authors have suggested the possibility that air pollution could confound the association between pollen and asthma (Salvaggio et al., 1971; Devalia et al., 1998; D'Amato et al., 2001), and that the effects of aeroallergens may be aggravated in the presence of air pollution (Molfino et al., 1991, Tunnicliffe, Burge and Ayres, 1994; Jorres, Nowak and Magnussen, 1996). However, the association between exposure to pollen and daily emergency department visits found in the present study did not appear to be sensitive to the gaseous pollutants considered (daily ozone and nitrogen oxide). Specifically, the inclusion of concentrations O_3 and NO_2 as covariates did not bring about notable changes in either the strength or the direction of observed associations. These results are consistent with other studies (Rossi et al., 1993; Rosas et al., 1998; Dales et al., 2000; Lewis et al., 2000; Burr et al., 2003; Dales et al., 2004).

4.2 Methodological Considerations

The statistical methodology used in this study is accepted widely as a standard method (Eilstein et al., 2005). The current study benefits from numerous methodological and statistical developments in time series analysis, such as the use of natural cubic splines in the context of the Generalized Linear Models (Cao et al., 2006). With respect to accounting for

confounding factors, other variables could have been included in the model, such as wind direction, humidity, and fine particles. However, given that the pollen seasons were already short, the addition of supplementary variables would have increased the amount of incomplete data and therefore diminished the power of the analyses. This missing data problem was particularly acute for fine particles ($PM_{2.5}$), as they were only measured in Montreal every six days, and it is only recently that there is a network of monitors that measure $PM_{2.5}$ on a daily basis. We believe that the use of ozone and nitrogen dioxide are suitable markers for air pollution. As well, both nitrogen dioxide and $PM_{2.5}$ are correlated ($r=0.38$ over the study period). The confounding factors that were included in the analysis were those for which we had *a priori* information that they could influence emergency department visits for asthma. For example, even though the role of climatic factors in exacerbating asthma is poorly understood (D'Amato et al., 2001), high and low atmospheric pressure has been linked to asthma attacks (Garty et al., 1998; Celenza et al., 1996).

Concentrations of pollen were collected at a single geographic location, and this was taken as the global exposure of a population distributed over 500 km². It has been shown that a single collector can represent the temporal variation of concentrations of pollen of a given species over a large area (Lewis et al., 2000). Furthermore, even though most of the types of pollen selected for this study were considered allergenic (Asselin, 1998), positive associations for first admissions and readmissions were only observed consistently for the grass group. With respect to other pollen, the absence of consistent associations could have a mechanical explanation in that the sampler for pollen functioned only over 88% of the study period (and

68% in 1995). Given that the majority of the missing data are mostly in the fall (late September and October), the effect is particularly important for the results from the weeds group (including ragweed) which are most productive in autumn. Additionally, the weeds includes more than 1000 taxa which are hardly differentiated microscopically and of which only certain taxa are highly allergenic (Aerobiology Research Laboratory, 2005). This type of misclassification could obscure true associations for hazardous species.

Emergency department visits in children age zero to nine years are among the groups most affected by asthma (Silverman, Stevenson and Hastings, 2003). Examination of emergency department visits use patterns includes a large spectrum of illness severity, and may therefore be a more sensitive indicator of asthma exacerbation than hospitalizations (Silverman, Stevenson and Hastings, 2003). This indicator can reflect the urgent nature of health responses following an exposure if the visits take place on the same day that symptoms appear. However, such visits may be prevented amongst those patients who regularly take their asthma medications prophylactically. Indeed, better instruction of parents with regards to preventing asthma attacks and the expanding usage of steroid and combined inhalers have resulted in children requiring fewer visits to the emergency department. Precautionary measures of this sort are especially easy to take for recurrent seasonal allergies such as pollen and may, therefore, affect our estimates of risk. The improbable negative relationship found between the species of weeds (including ragweed) and emergency department visits may conceivably be explained in part by the likelihood of patients to have already made an emergency department visit and have been treated for a reaction due to grass pollen earlier in the same season (Ravault et al., 2005).

The reliability of the diagnoses of asthma from emergency department visits and of the other information drawn from the QHIP health database is very important to the interpretation of the results of this study. Some authors have raised doubts about the usefulness of information collected in medical administrative databases, such as QHIP data, primarily because this information is typically collected for reasons other than research and many such databases have been shown to contain substantial proportions of misclassification errors (Ladouceur *et al.*, 2006). Some studies have in fact shown that front-line health professionals have a tendency to over diagnose asthma, with a specificity of diagnosis of 60% in a study in Ontario (To, 2006) and 89% in the case of an American study (Ward et al., 2004). However, to date, no studies have attempted to validate the accuracy of asthma diagnoses among children in the QHIP data using the medical chart as a gold standard. Delfino (1993) has analyzed the reliability of Quebec's hospitalization discharge database (Med-Echo), and found that the reliability of diagnoses for asthma was 94.9%, and that the reliability of respiratory diagnoses was higher among young patients. Overall, the QHIP data examined in this study appear to possess some weaknesses and methodological limitations, but we have assumed that it is sufficiently reliable for use in research relating emergency department visits to ambient aeroallergen levels.

In conclusion, the results obtained in this study suggest a weak link between exposure to pollen from grass and increased numbers of emergency department visits due to asthma. These results may be explained in part by an improved capacity of parents to manage asthma in their children. A follow-up to this study, such as a panel study in asthmatics, would be useful in order to further investigate the observed positive and negative associations.

Fig. 1. Scatterplot of daily number of total Emergency Department Visits due to Asthma among Children age 0-9 years in Montréal between April and October, 1994 to 2004. The solid line is the LOESS smooth representing the long-term trend in the data (span of 50% of the data). The total number of days in the time series is 2,354.

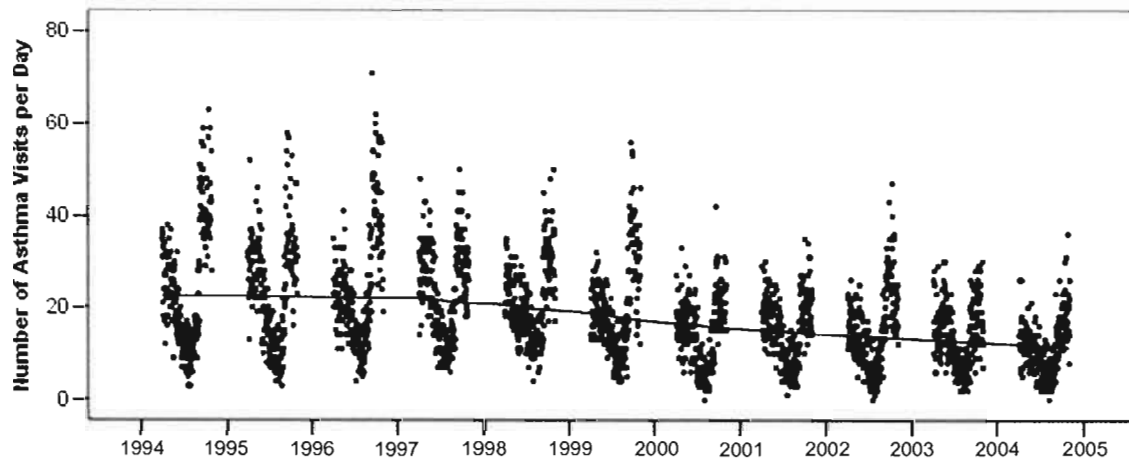


Table 1. Emergency Department Visits and Readmissions due to Asthma among Children aged 0-9 in Montréal between April and October, 1994 to 2004.

	Total Number	# of days without visits	Average	Median	Variance	Centiles			Maximum
						25	50	75	
First Visits	22756	20	9.67	8	38.57	5	8	13	39
Readmissions	21024	26	8.93	8	34.93	5	8	12	41
Girls – Total Visits	15376	58	6.53	6	19.03	3	6	9	25
Boys – Total Visits	28404	9	12.07	11	51.79	7	11	16	46
Total Visits	43780	3	18.60	17	115.27	11	17	25	71

Fig. 2. Distribution of Pollen from Grasses and Weeds (Including Ragweed), April to October, Montréal, 1994 to 2004.

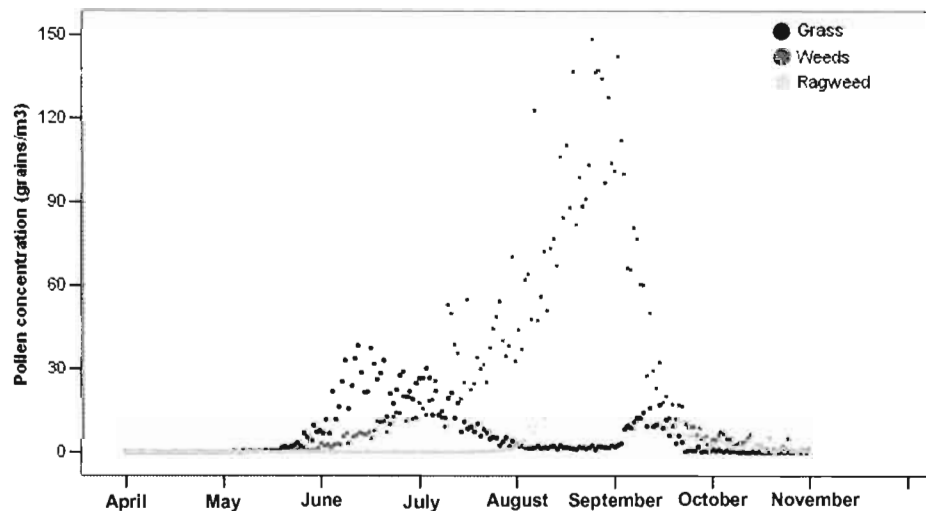


Table 2. Distribution of Indicators of Pollen and Selected Weather, and Air Pollution Variables Measured in Montréal between April and October, 1994 to 2004

	Units	Number of days of Observations	Average	Standard error	Variance	Minimum	Centiles			Maximum
							25	50	75	
Ragweed	grains/m ³	2134	13.74	37.86	1433.50	0	0	0	5	379
Weeds	grains/m ³	2058	26.80	51.83	2686.11	0	0	5.39	28.80	408.82
Grasses	grains/m ³	2213	6.61	12.77	163.04	0	0	1.10	6.84	106.49
Maximum Temperature	°C	2335	20.12	7.17	51.43	-5.10	15.20	21.40	25.70	36.20
3-day Average Temperature	°C	2312	20.10	6.78	45.99	-0.97	15.34	21.53	25.30	35.33
Minimum Temperature	°C	2345	9.82	6.69	44.80	-14.50	4.90	10.70	15.10	24.60
Maximum Pressure	mb	2354	1013.30	6.38	40.71	992.40	1009.30	1013.10	1017.40	1036.70
Air Pressure Variation over 24 Hours	mb	2354	0.02	5.01	25.13	-18.90	-3.30	0.25	3	21.10
Maximum Ozone Concentration	µg/ m ³	2354	91.35	32.06	1028.03	16	69	88	108	299
Maximum Nitrogen Dioxide Concentration	µg/ m ³	2354	86.95	27.23	741.20	22	67	84	102	248

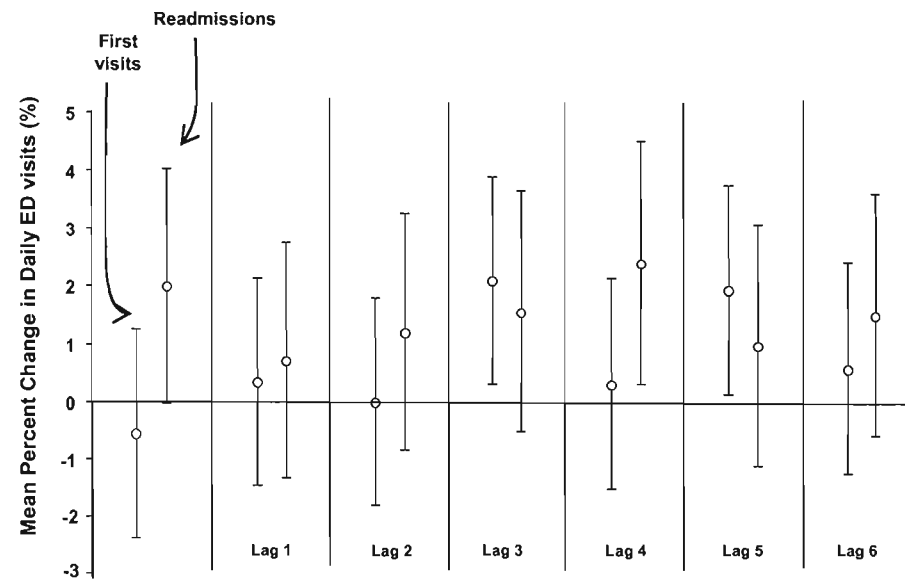
Table 3. Mean Percent Change in total emergency department visits from asthma among children for an increase of 10 Grains of Pollen between April and October, Montréal, 1994 to 2004.

		Adjusted only for temporal trends			Model 1			Model 2		
		MPC (%)	95% CI (%)		MPC (%)	95% CI (%)		MPC (%)	95% CI (%)	
Ragweed	0	0.17	-0.38	0.72	0.08	-0.48	0.63	0.06	-0.50	0.62
	1	0.19	-0.35	0.73	0.11	-0.43	0.66	0.14	-0.41	0.68
	2	-0.47	-1.07	0.09	-0.41	-0.96	0.14	-0.39	-0.93	0.16
	3	-0.63	-1.17	-0.08	-0.61	-1.15	-0.06	-0.61	-1.15	-0.06
	4	0	-0.53	-0.53	0	-0.52	0.53	0.02	-0.51	0.55
	5	-0.56	-1.08	-0.03	-0.46	-0.79	0.06	-0.49	-1.01	0.02
	6	-0.66	-1.17	-0.14	-0.65	-1.16	-0.13	-0.66	-1.18	-0.15
Grasses	0	0.59	-0.86	2.06	0.31	-0.48	-1.15	0.31	-1.16	1.79
	1	0.41	-1.04	1.89	0.05	-1.41	1.54	0.26	-1.2	1.74
	2	0.09	-1.39	1.6	0.05	-1.42	1.55	0.18	-1.29	1.67
	3	2.06	0.57	3.57	1.67	0.18	3.19	1.73	0.24	3.25
	4	1.41	-0.09	2.94	0.87	-0.64	2.39	0.95	-0.55	2.48
	5	1.58	0.08	3.1	1.29	-0.2	2.81	1.43	-0.06	2.95
	6	0.8	-0.7	2.31	0.83	-0.67	2.34	0.82	-0.67	2.33
Weeds	0	0.04	-0.36	0.44	-0.02	-0.43	0.39	-0.02	-0.43	0.39
	1	0.23	-0.17	0.62	0.08	-0.32	0.49	0.07	-0.34	0.48
	2	-0.47	-0.87	-0.06	0.54	-0.93	-0.15	-0.54	-0.93	-0.15
	3	-0.58	-0.98	-0.17	-0.63	-1.04	-0.23	-0.66	-1.07	-0.25
	4	0.07	-0.32	0.46	-0.08	-0.47	0.32	-0.07	-0.47	0.32
	5	-0.31	-0.7	0.08	-0.37	-0.75	0.02	-0.38	-0.77	0.01
	6	-0.3	-0.68	0.08	-0.32	-0.7	0.07	-0.32	-0.7	0.06

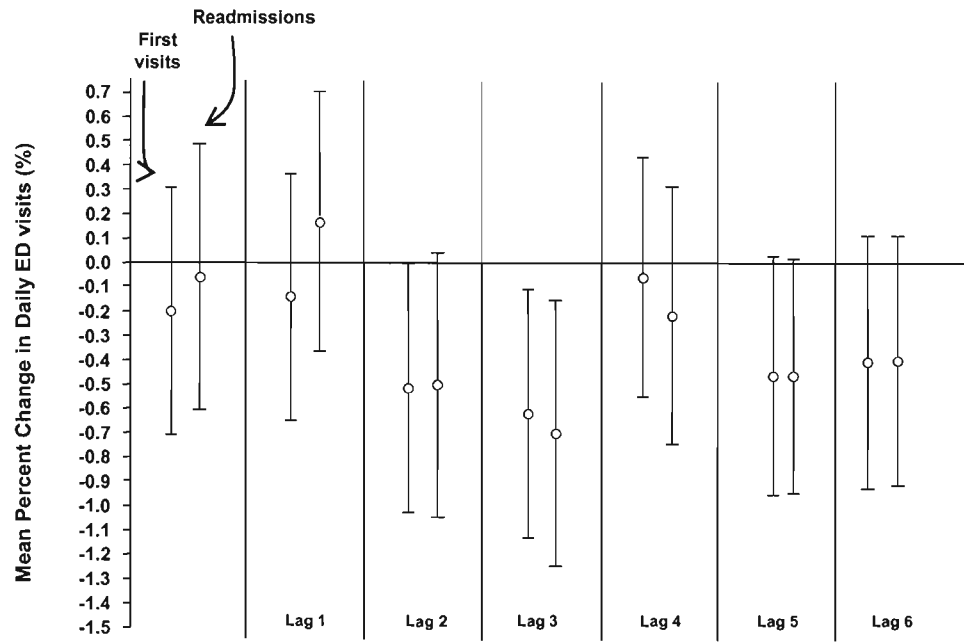
Model 1: Adjustment for Minimum Temperature (lag 0, 0 d.f.), Air Pressure Difference (lag 0, 0 d.f.), Maximum O₃ (lag 0, 0 d.f.), Maximum NO₂ (lag 0, 0 d.f.). Model 2: Adjustment for Maximum Temperature (lag 0, 0 d.f.), Maximum Air Pressure (lag 0, 0 d.f.), Maximum O₃ (lag 0, 0 d.f.), Maximum NO₂ (lag 0, 0 d.f.). MPC = Mean Percent Change; CI (95%) corresponds to a confidence interval of 95%; The statistical model is $E[\log(Y_i)] = \alpha + ns(i, df) + \text{factor}(\text{month}) + \text{factor}(\text{day of the week}) + \text{factor}(\text{year}) + \beta_1 * \text{weather} + \beta_2 * \text{pollutants} + \beta_3 * \text{pollen}$ where i is the day being studied and df is the number of degrees of freedom in the time filter.

Fig. 3. Adjusted mean percent change in total emergency department visits due to Asthma among Children between April and October in Montréal, according to type of visit (first vs. readmission). The estimated MPC in daily emergency department visits due to asthma for an increase of 10 grains of pollen is shown by the solid circles on the vertical lines (95% confidence interval).

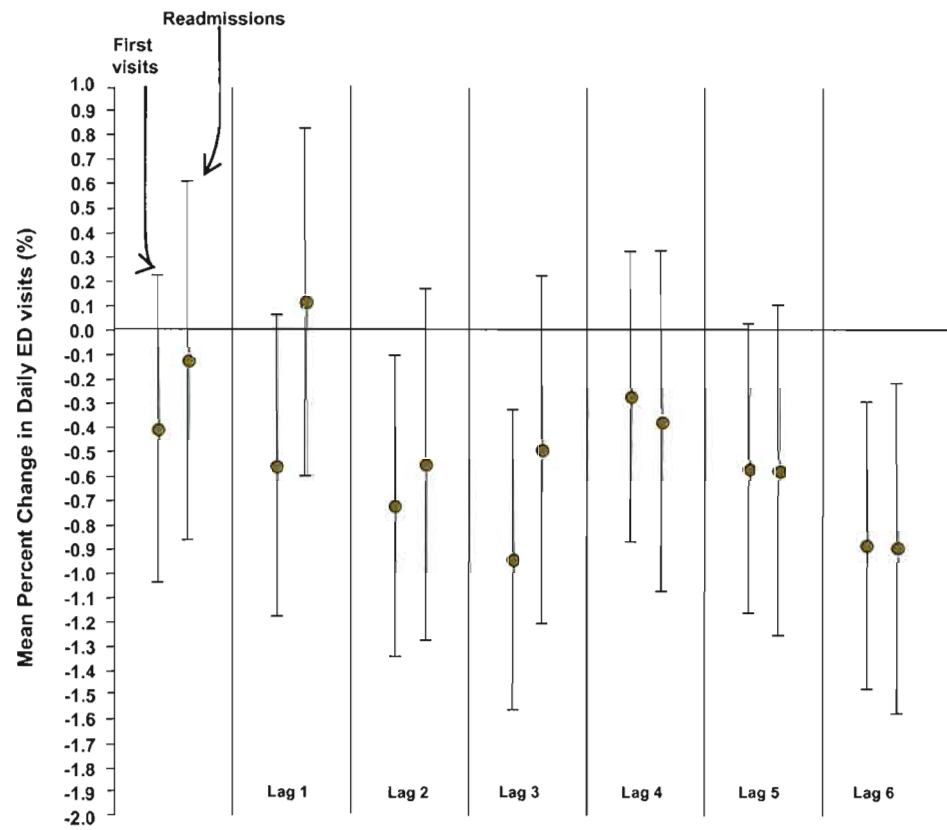
A. Grass pollen



B. Weeds pollen



C. Ragweed pollen



Acknowledgements

This study would not have been possible without the interest and the collaboration of many people. Léa Héguy wish to thank everyone from the Division of Clinical Epidemiology of McGill University Health Center for their stimulating scientific framework of research, technical support, valuable advices and suggestions. Dr. Goldberg gratefully acknowledges receipt of an Investigator Award from the Canadian Institutes for Health Research.

This research was made possible through funding from the Climate Change Action Fund (Impacts and Adaptation program, project A-571), the Ouranos Consortium (Consortium on Regional Climatology and Adaptation to Climate Change), the Réseau de Surveillance de la Qualité de l’Air de Montréal (Claude Gagnon) and the Meteorological Service of Canada (Québec region).

References

- Aerobiology Research Laboratories. 2005. «Allergènes de pollen». On line. <http://www.pollenplus.com/francais/pollen/pollen-index.html>. (Consulted in May 2006).
- Annesi-Maesano, I, 1999. Epidemiologie de l'asthme de l'enfant. Médecine thérapeutique/Pédiatrie 2, 162-168.
- Anderson, H.R., Ponce de Leon, A., Bland, J.M., Bower, J.S., Emberlin, J., Strachan, D.P., 1998. Air pollution, pollens, and daily admissions for asthma in London 1987-92. Thorax 53, 842-848.
- Asselin, S., Bachand, S., Christin, C., Bonvalot, Y., 1998. Liens entre les pollens allergènes, leur mesure et les symptômes ressentis. Montréal: Direction de la Santé Publique, 35 p.
- Beggs, P.J., Bambrick, H.J., 2005. Is the global rise of asthma an early impact of anthropogenic climate change?. Environ. Health Perspect. 113, 915-919.
- Breton, M.C., Garneau, M., Fortier, I., Guay, F., Jacques, L., 2006. Relationship between climate, pollen concentrations of Ambrosia and medical consultations for allergic rhinitis in Montreal, 1994-2002. Sci. Total Environ. 370, 39-50.
- Burr, M., Emberlin, J.C., Treu, R., Cheng, S., Pearce, N.E., ISAAC Phase One Study Group. 2003. Pollen counts in relation to the prevalence of allergic rhinoconjunctivitis, asthma and atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Clin. Exp. Allergy 33, 1675-1680.
- Cakmak, S., Dales, R.E., Judek, S., Coates, F., 2005. Does socio-demographic status influence the effect of pollens and molds on hospitalization for asthma? Results from a Time-series Study in 10 Canadian Cities. Ann. Epidemiol. 15, 214-218.
- Canny G.J., Reisman, J., Healy, R., Schwartz, C., Petrou, C., Rebuck, A.S., Levison. H., 1989. Accute asthma: observations regarding the management of a pediatric emergency room. Pediatrics 83, 507-512.
- Cao, J., Valois, M. F., Goldberg, M.S., 2006. An S-Plus function to calculate relative risks for regression models using natural splines. Comput. Methods Programs Biomed. 84,58-62.
- Carlsen, K. H., Orstavik, I., Leegaard, J. and Hoeg, H. 1984. Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. Arch. Dis. Child. 59, 310-315.

- Celenza, A., J. Fothergill, Kupek, E., Shaw, R.J., 1996. Thunderstorm associated asthma: a detailed analysis of environmental factors. *B.M.J.* 312, 604-607.
- Chen, Y., Yang, Q., Krewski, D., Burnett, R.T., Shi, Y. and McGrail, K.M. 2005. The Effect of Coarse Ambient Particulate Matter on First, Second, and Overall Hospital Admissions for Respiratory Disease Among the Elderly. *Inhal. Tox.* 17, 649-655.
- Dales, R.E., Cakmak, S., Burnett, R.T., Judek, S., Coates, F., Brook, J.R., 2000. Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children's hospital. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 2087-2090.
- Dales, R.E., Cakmak, S., Judek, S., Dann, T., Coates, F., Brook, J.R., Burnett, R.T., 2004. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113, 303-306.
- D'Amato, G., Liccardi, G., D'Amato, M., Cazzola, M., 2001. The role of outdoor air pollution and climatic changes on the rising trends in respiratory allergy. *Respir. Med.* 95, 606-611.
- D'Amato, G., Liccardi, G., D'Amato M., Holgate, S., 2005. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin. Exp. Allergy* 35, 1113-1124.
- Delfino, R.J., Becklake, M.R., Hanley, J.A., 1993. Reliability of hospital data for population-based studies of air pollution. *Arch. Environ. Health.* 48, 140-146.
- Delfino, R.J., Coate, B.D., Zeiger, R.S., Seltzer, J.M., Street, D.H. Koutrakis, P., 1996. Daily asthma severity in relation to personal ozone exposure and outdoor fungal spores. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154, 633-641.
- Delfino, R.J., Murphy-Moulton, A.M., Burnett, R.T., Brook, J.R., Becklake, M.R., 1997. Effects of air pollution on emergency room visits for respiratory illnesses in Montreal, Quebec. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155, 568-576.
- Demoly, P., Godard, P., Bousquet, J., 2005. Une synthèse sur l'épidémiologie de l'asthme. *Rev. fr. allergol. immunol. clin.* 45, 464-475.
- Devalia, J.L., Rusznak, C., Davies, D.J., 1998. Allergen/irritant interaction -its role in sensitization and allergic disease. *Allergy* 53, 335-345.
- Eilstein, D., Le Tertre, A., Zeghnoun, A., Cassadou, S., Filleul, L., Pascal, Prouvost, H., Declercq, C., Saviuc, P., Lefranc, A., Nunes, C., Chardon, B., Jusot, J.F., D'Helf, M., Fabre, P., Médina, S., Quénel, P., 2005. Séries temporelles et modèles de régression : Application à l'analyse des associations à court terme entre la pollution atmosphérique et la santé. Paris, Institut de Veille Sanitaire.

- Epton, M.J., Martin, I.R., Graham, P., Healy, P.E., Smith, H., Balasubramaniam, R., Harvey, I.C., Fountain, D.W., Hedley, J., Town, G.I., 1997. Climate and aeroallergen levels in asthma: a 12 month prospective study. *Thorax* 52, 528-534.
- Garty, B.Z., Kosman, E., Ganor, E., Berger, V., Garty, L., Wietzen, T., Waisman, Y., 1998. Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather, and airborne allergens. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 81, 563-570.
- Gilmour, M.I., Jaakkola, M.S., London, S.J., Nel, A.E., Rogers, C.A., 2006. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma». *Environ. Health Perspect.* 114, 627-633.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Bailar III, J.C., Brook, J., Bonvalot, Y., Tamblyn, R. Singh, R., Valois, M.F., Vincent, R., 2001. The Association between Daily Mortality and Ambient Air Particle Pollution in Montreal, Quebec. 2. Cause-Specific Mortality. *Environ. Res.* 86, 26-36.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Yale, J.F., Valois, M.F. Brook, J.R., 2006. Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with diabetes and cardiovascular disease. *Environ. Res.* 100, 255-267.
- Groupe de travail national sur la lutte contre l'asthme. 2000. Prévention et prise en charge de l'asthme au Canada : un défi de taille maintenant et à l'avenir. No H49-138/2000F.
- Jorres, R., Nowak D., Magnussen, H., 1996. The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153, 56-64.
- Khot, A., Burn, R., Evans, N., Lenney, W., Storr, J., 1988. Biometeorological triggers in childhood asthma. *Clin. Allergy* 18, 351-358.
- Ladouceur, M., Rahme E., Pineau C.A., Joseph L., 2006. Robustness of prevalence estimates derived from misclassified data from administrative databases. *Biometrics* 61, 272-279.
- Lewis, S. A., Corden, J.M., Forster, G.E., Newlands, M., 2000. Combined effects of aerobiological pollutants, chemical pollutants and meteorological conditions on asthma admissions and A& E attendances in Derbyshire UK, 1993-96. *Clin. Exp. Allergy* 30, 1724-1732.
- Lierl, M.B., Hornung, R.W., 2003. Relationship of outdoor air quality to pediatric asthma exacerbations. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 90, 28-33.
- Message, S.D., Johnston, S.L., 2002. Viruses in asthma: The role of viruses in childhood respiratory infections. *Br. Med. Bull.* 61, 29-43.

- Molfino, N.A., Wright, S.C., Katz, I., Tarlo, S., Silverman, F., McClean, P.A., Slutsky, A.S., Zamel, N., Szalai, J.P., Raizenne, M., 1991. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 338, 199-203.
- Monfared, A.A.T., LeLorier, J., 2005. Accuracy and validity of using medical claims data to identify episodes of hospitalizations in patients with COPD. *Pharmacoepid. Drug Saf.* 15, 19-29.
- Newson, R., Strachan, D., Archibald, E., Emberlin, J., Hardaker, P., Collier, C., 1998. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur. Respir. J.* 11, 694-701.
- Priestly, M.B. 1981. Spectral analysis of time series. Academic Press, New York.
- Ravault, C., Zeghnoun, A., Fabres, B., Lecadet, J., Quénel, P., Thibaudon, M., Caillaud, D., 2005. Effets à court terme du contenu pollinique de l'air sur le risque de rhino-conjonctivite allergique. Résultats d'une étude pilote utilisant comme indicateur de santé la consommation de médicaments anti-allergiques, Clermont-Ferrand, 2000-2001. Rapport de recherche, Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire.
- Richardson, S. 2000. Methodological problems in ecological studies. *C.R. Acad. Sci.* III 323, 611-616.
- Rodriguez, M.A., Winkleby, M.A., Ahn, D., Sundquist, J., Kraemer, H.C., 2002. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 156, 269-275.
- Rosas, I., McCartney, H.A., Payne, R.W., Calderon, C., Lacey, J., Chapela, R., Ruiz-Velazco, S., 1998. Analysis of the relationships between environmental factors (allergens, air pollution, and weather) and asthma emergency admissions to a hospital in Mexico City. *Allergy* 53, 394-401.
- Rossi, O.V., Kinnula, V.L., Tienari, J., Huhti, E., 1993. Association of severe asthma attacks with weather, pollen, and air pollutants. *Thorax* 48 244-248.
- Root, T.L., Price, J.T., Hall, K.R., Schneider, S.H., Rosenzweig, C., Pounds, J.A., 2003. Fingerprints of global warming on wild animals and plants. *Nature*. 421, 57-60.
- Salvaggio, J., Seabury, J., Schoenhardt, F.A., 1971. New Orleans asthma : IV. Semiquantitative airborne spore sampling, 1967 and 1968. *J. Allergy Clin. Immunol.* 48, 82-95.
- Seung, S.J., et N. Mittmann. 2005. «Urgent care costs of uncontrolled asthma in Canada, 2004». *Canadian Respiratory Journal*, vol. 12, no 8, p. 435-436.

- Silverman, R.A., Stevenson, L., Hastings, H.M., 2003. Age-related seasonal patterns of emergency department visits for acute asthma in an urban environment. *Ann. Emerg. Med.* 42, 577-586.
- Statistics Canada, 2001 census, geocoded data (electronic output).
- Stieb, D., Beveridge, R., Brook, J.R., Smith-Doiron, M., Burnett, R.T., Dales, R., 2000. Air pollution, aeroallergens and cardiorespiratory emergency department visits in Saint John, Canada. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 10, 461-477.
- To, T., Dell, S., Dick, P.T., Cicutto, L., Harris, J.K., MacLusky, I.B., Tassoudji, M., 2006. Case verification of children with asthma in Ontario. *Pediatr. Allergy Immunol.* 17, 69-76.
- Tobias, A., Galan, I., Banegas, J.R. and Aranguéz, E., 2003. Short term effects of airborne pollen concentrations on asthma epidemic. *Thorax.* 58, 708-710.
- Tobias, A., Galan, I., Banegas, J.R., 2004. Non-linear short-term effects of airborne pollen levels with allergenic capacity on asthma emergency room admissions in Madrid, Spain. *Clin. Exp. Allergy* 34, 871-878.
- Thibaudon, M., Outteryck, R., Lachasse, C. 2005. Bioclimatologie et Allergie. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* 45, 447-455.
- Tunnicliffe, W.S., Burge P.S., Ayres J.G., 1994. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 344, 1733-1736.
- Van Den Akker-Van Marle, M.E., Bruil J., Detmar, S.B., 2005. Evaluation of cost of disease: Assessing the burden to society of asthma in children in the European Union. *Allergy* 60, 140-149.
- Ward D.G., Halpin, M.G., Seamark, D.A., How accurate is a diagnosis of asthma in a general practice database? A review of patients' notes and questionnaire-reported symptoms. *Fam. Pract.* 19, 365-368.
- Ziska, L.H., Caulfield, F.A., 2000. The potential influence of raising atmospheric carbon dioxide (CO₂) on public health: pollen production of common ragweed as a test case. *World Resources Review* 12, 449-457.

CONCLUSION

L'étiologie de l'asthme est complexe, avec une multitude de facteurs contributifs qui sont influencés par les conditions climatiques (Beggs *et al.*, 2005). Les changements climatiques actuels contribuent à accentuer cette complexité et l'augmentation de la prévalence de l'asthme au cours des dernières décennies pourrait plausiblement être l'un des premiers impacts du changement climatique sur la santé. Sachant que la production pollinique est fortement influencée par le climat et que par ailleurs elle est susceptible d'être impliquée dans l'exacerbation des maladies respiratoires, il paraissait crucial de connaître davantage l'effet du pollen sur l'asthme.

Par ce projet de recherche, nous avons donc participé à éclaircir un peu plus le rôle du pollen dans le déclenchement de l'asthme en analysant l'effet d'une augmentation de concentrations polliniques sur le nombre de visites pour asthme enregistrées à l'urgence chez les enfants. Les analyses ont été réalisées à partir de séries chronologiques mettant en lien les visites à l'urgence pour asthme chez les enfants montréalais âgés de neuf ans et moins et le pollen des Herbacées et des Graminées. Les associations positives observées entre les visites à l'urgence et les pollens de Graminées portent à croire que ces espèces répandues contribuent à une hausse des problèmes asthmatiques chez les enfants, particulièrement 2 jours suivant une exposition. Cependant, les associations faiblement négatives trouvées entre les visites à l'urgence et les pollens de l'herbe-à-poux, suggèrent un effet protecteur de cette herbe particulièrement allergène. Bien que ces derniers résultats soient étonnants et ne corroborent pas notre hypothèse initiale, ils s'avèrent toutefois consistants avec la littérature dont les résultats d'études ne montrent pas de façon homogène le lien entre l'asthme et les pollens, et ce peu importe l'indicateur sanitaire retenu pour les analyses.

Le manque de cohérence dans les études s'intéressant aux effets des aéroallergènes sur l'exacerbation de l'asthme doit faire office d'énergie d'activation pour la poursuite de la recherche dans ce domaine de la santé environnementale. Rechercher les premiers impacts des changements climatiques sur la santé humaine devient l'un des défis majeurs pour les

scientifiques et les autorités de santé publique au cours des années à venir, puisque la détection des conséquences sanitaires est l'une des étapes importantes à l'élaboration de politiques publiques. Ces politiques doivent viser deux fronts : d'une part, favoriser l'adaptation des populations plus vulnérables aux changements climatiques dont les premières manifestations se font déjà sentir; d'autre part, déterminer et mesurer le réel impact des modifications du climat sur la santé humaine.

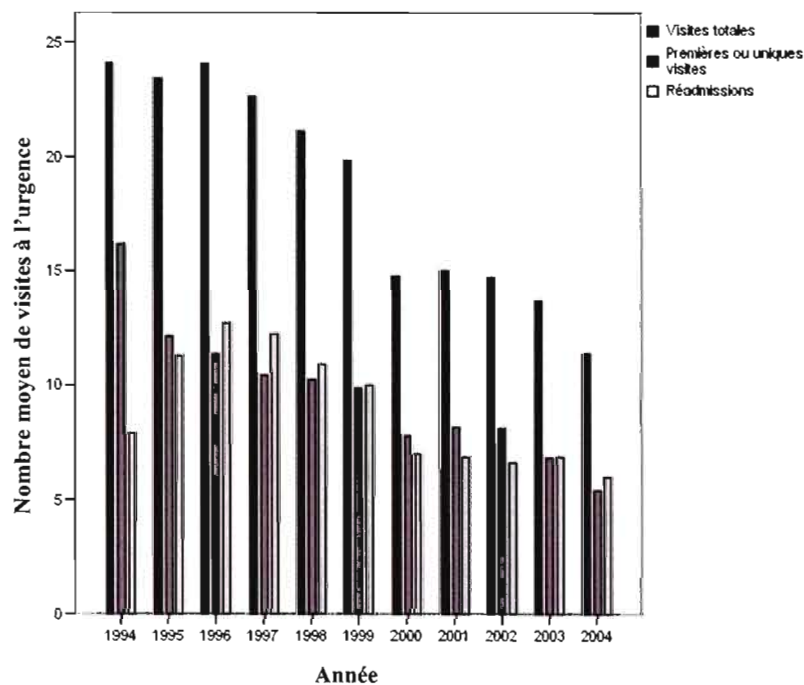
ANNEXE A. Analyses descriptives des visites à l'urgence pour asthme chez les enfants, entre avril et octobre, à Montréal, entre 1994 et 2004.

Tableau A. **Distribution annuelle du nombre de visites à l'urgence pour asthme chez les 0-9 ans au cours des saisons polliniques, Montréal, par année entre 1994 à 2004.**

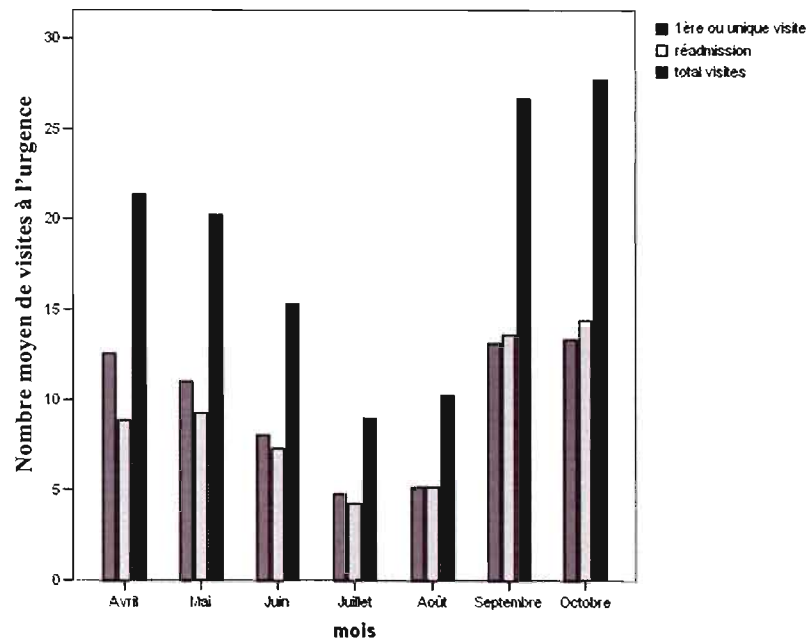
	Nombre total des visites à l'urgence	Pourcentage
1994	5156	11,8
1995	5006	11,4
1996	5153	11,8
1997	4841	11,1
1998	4518	10,3
1999	4244	9,7
2000	3156	7,2
2001	3208	7,3
2002	3149	7,2
2003	2922	6,7
2004	2427	5,5

Figure A.Évolution temporelle de la moyenne quotidienne du nombre de visites à l'urgence pour asthme chez les 0-9 ans, par année, entre avril et octobre, Montréal, 1994 à 2004. A. Évolution annuelle. B. Évolution mensuelle.

A.



B.



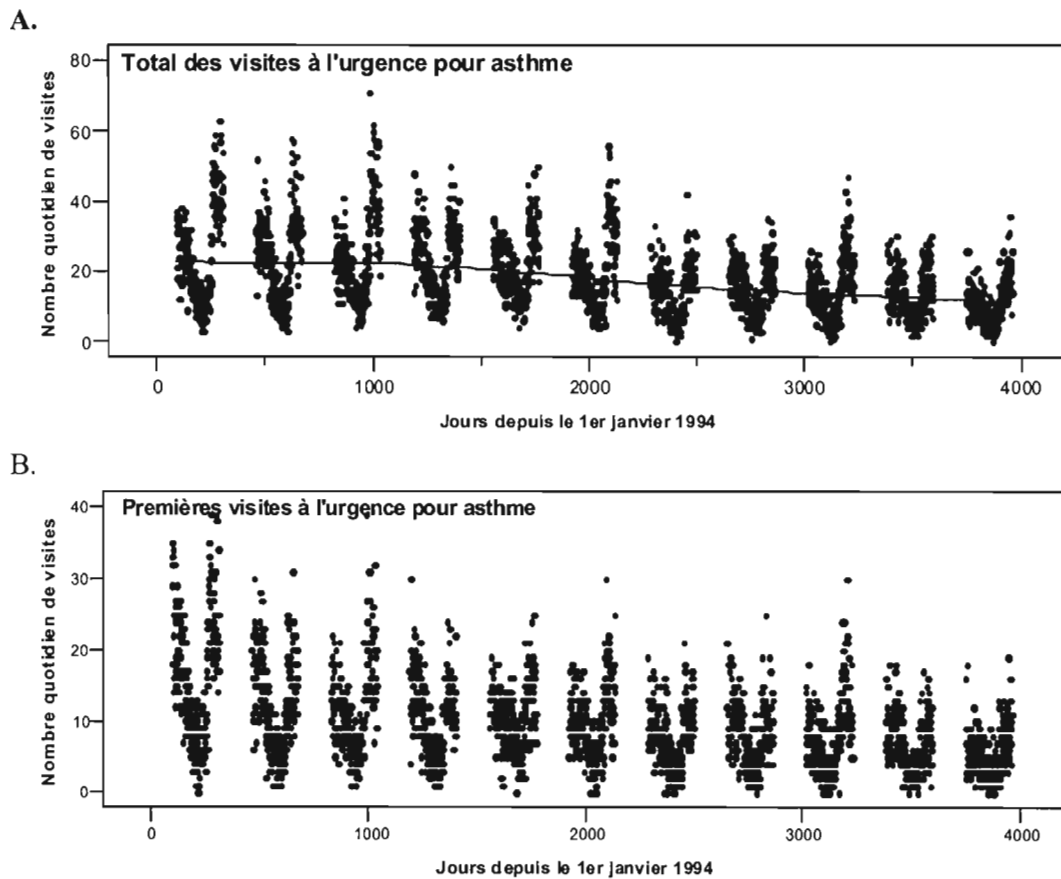
ANNEXE B. Moyennes quotidiennes des concentrations polliniques et de polluants atmosphériques.

Tableau B. Distribution des indicateurs de pollen et des variables météorologiques et de pollution atmosphérique sélectionnées, entre avril et octobre, à Montréal, entre 1994 et 2004.

	Unités	Nombre de jours d'observation	Moyenne	Erreur standard	Variance	Minimum	Centiles			Maximum
							25	50	75	
Herbe-à-poux	grains/m ³	2134	13.74	37.86	1433.50	0	0	0	5	379
Herbacées	grains/m ³	2058	26.80	51.83	2686.11	0	0	5.39	28.80	408.82
Graminées	grains/m ³	2213	6.61	12.77	163.04	0	0	1.10	6.84	106.49
Température maximale	°C	2335	20.12	7.17	51.43	-5.10	15.20	21.40	25.70	36.20
Température moyenne sur trois jours	°C	2312	20.10	6.78	45.99	-0.97	15.34	21.53	25.30	35.33
Température minimale	°C	2345	9.82	6.69	44.80	-14.50	4.90	10.70	15.10	24.60
Pression maximale	mb	2354	1013.30	6.38	40.71	992.40	1009.30	1013.10	1017.40	1036.70
Différence de pression maximale sur 24 hres	mb	2354	0.02	5.01	25.13	-18.90	-3.30	0.25	3	21.10
Concentration maximale d'ozone	µg/ m ³	2354	91.35	32.06	1028.03	16	69	88	108	299
Concentration maximale de dioxyde d'azote	µg/ m ³	2354	86.95	27.23	741.20	22	67	84	102	248

ANNEXE C. Graphiques des séries temporelles des visites à l'urgence pour asthme, des concentrations polliniques et des polluants atmosphériques.

Figure C.1. Évolution temporelle des visites à l'urgence pour asthme chez les enfants de 0-9 ans au cours des mois d'avril à octobre, à Montréal, entre 1994 et 2004 (jours 0 à 4018). La ligne continue est une fonction de lissage LOESS qui présente la tendance à long-terme des données (span = 50%). A. Total des visites B. Première visite C. Réadmission.



C.

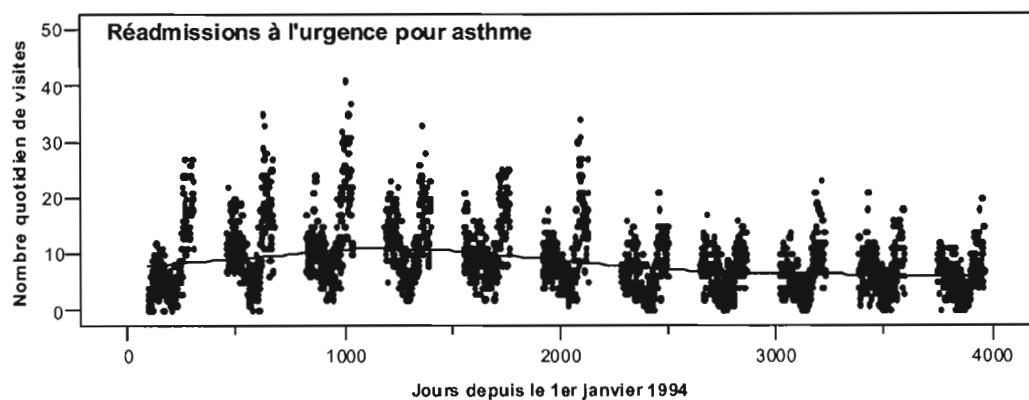
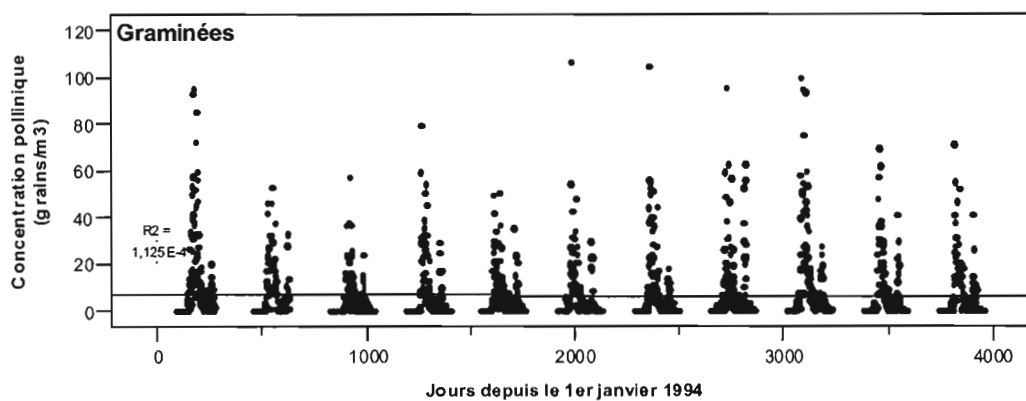
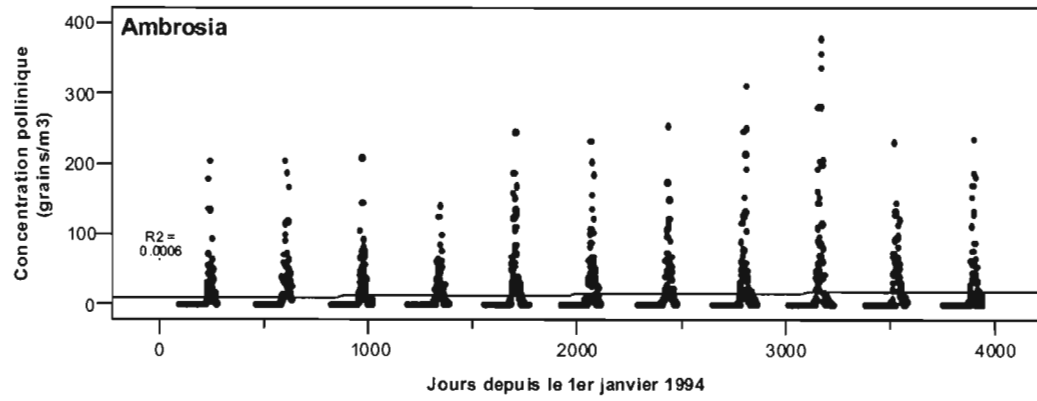


Figure C.2. Évolution temporelle des concentrations moyennes quotidiennes des pollens au cours des mois d'avril à octobre, à Montréal, entre 1994 et 2004 (jours 0 à 4018). La ligne continue est une fonction linéaire qui présente la tendance à long-terme des données. A. Graminées. B. Herbacées. C. Herbe-à-poux.

A.



B.



C.

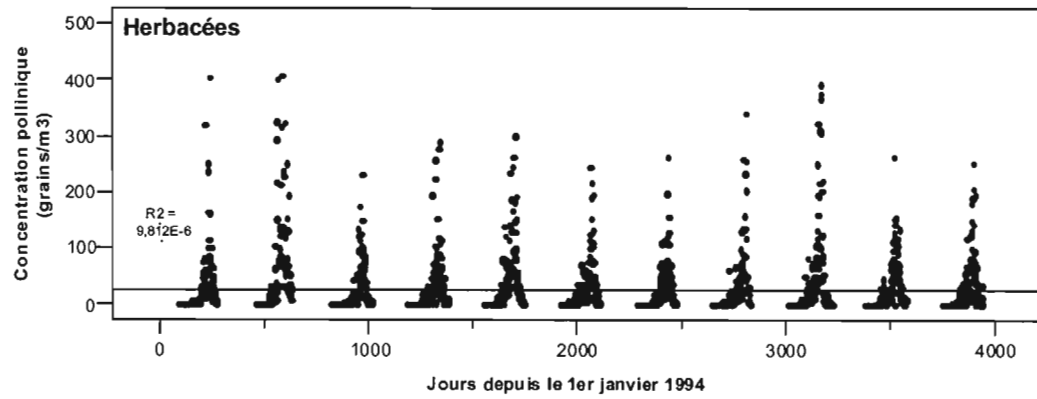
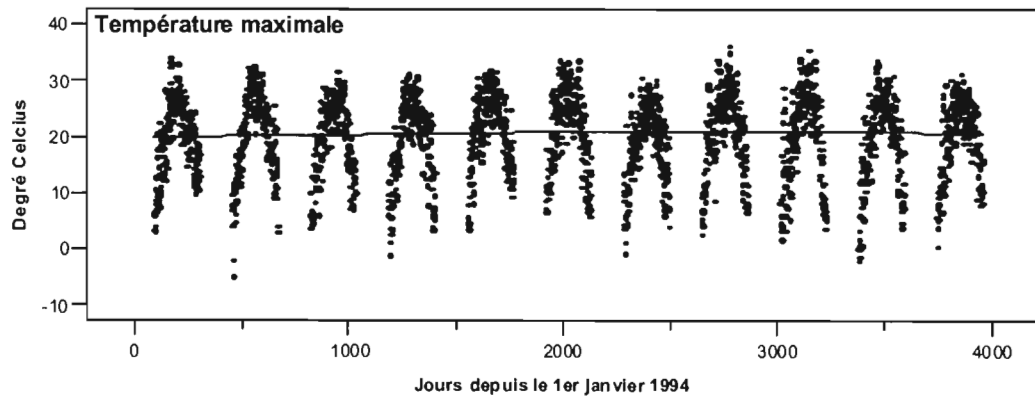
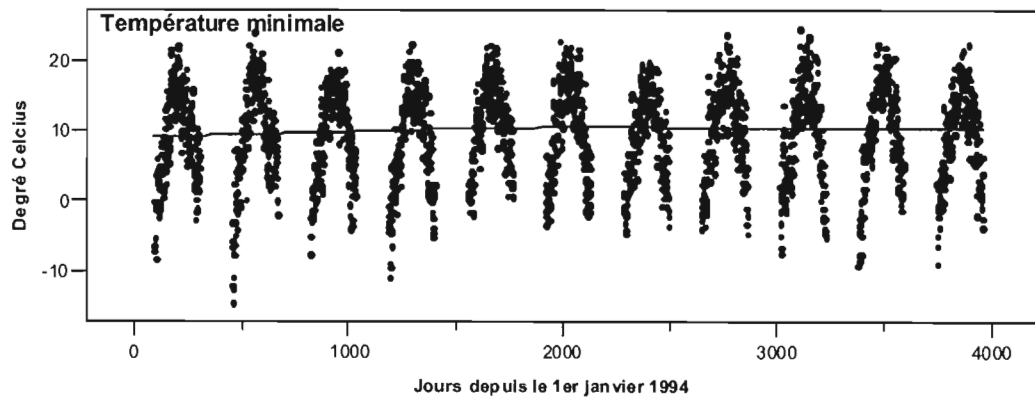


Figure C.3. Évolution temporelle des concentrations moyennes quotidiennes des variables météorologiques et de polluants atmosphériques au cours des mois d'avril à octobre, à Montréal, entre 1994 et 2004 (jours 0 à 4018). La ligne continue est une fonction de lissage LOESS qui présente la tendance à long-terme des données (span = 50%). A. Température maximale. B. Température minimale C. Température maximale, moyenne sur trois jours D. Pression maximale E. Différence de pression maximale sur 24 heures F. NO₂ G. O₃.

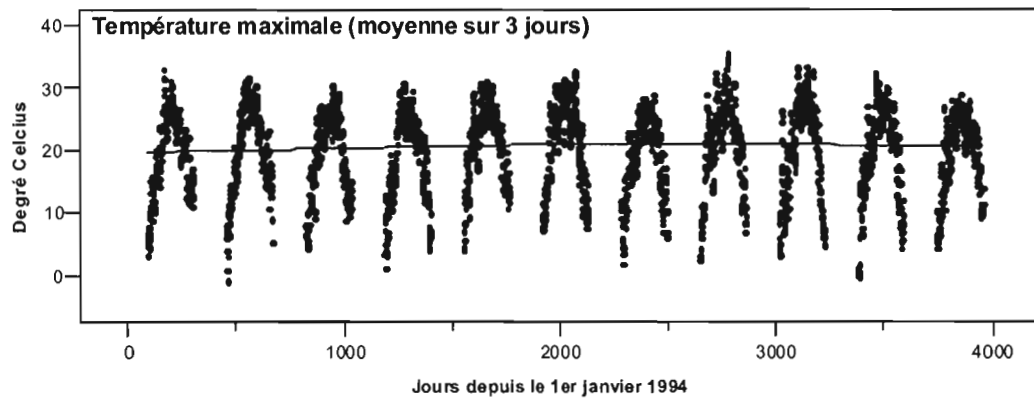
A.



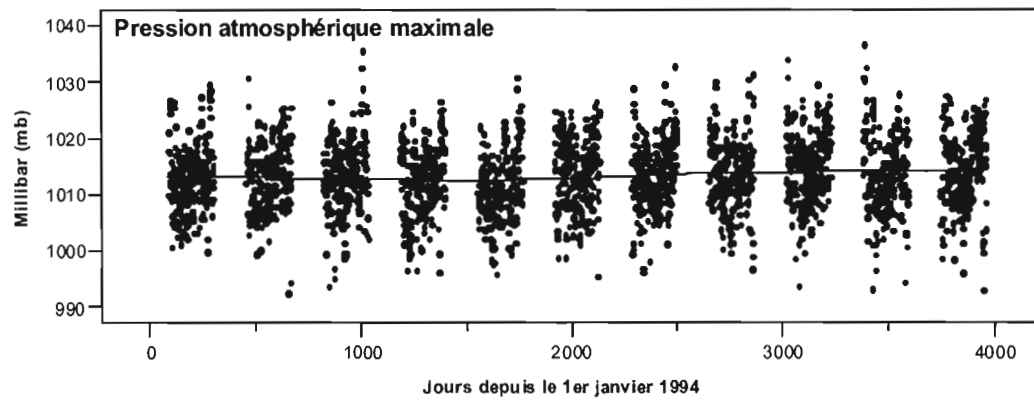
B.



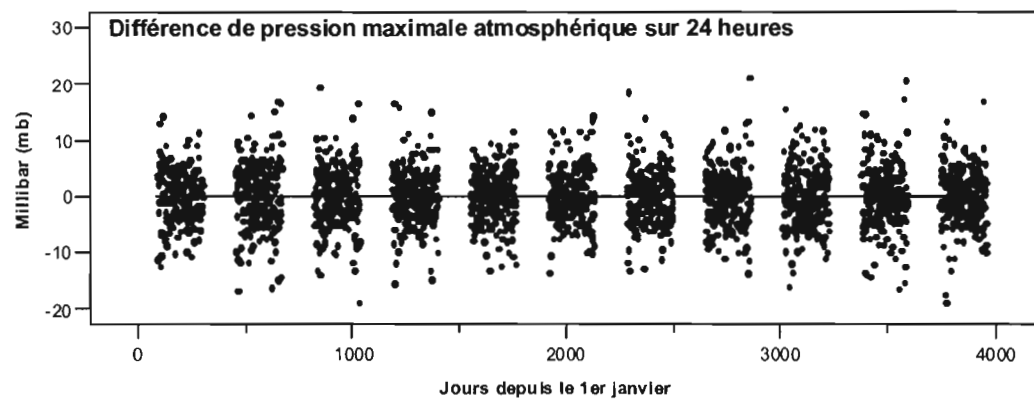
C.



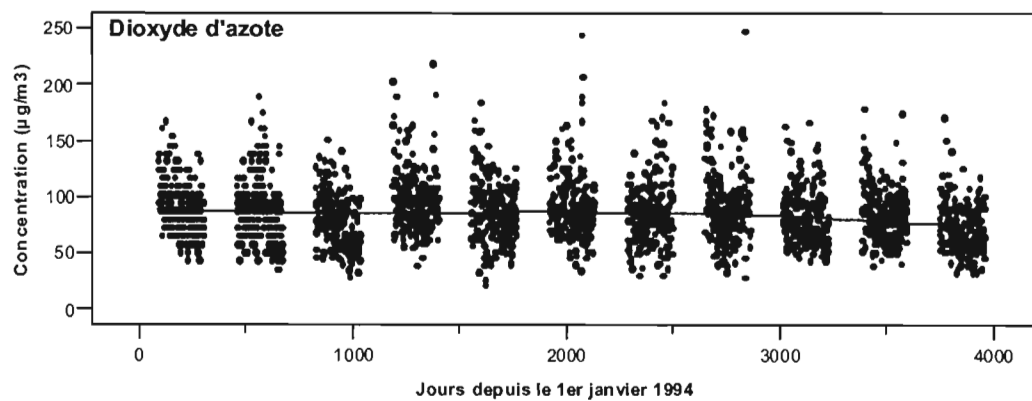
D.



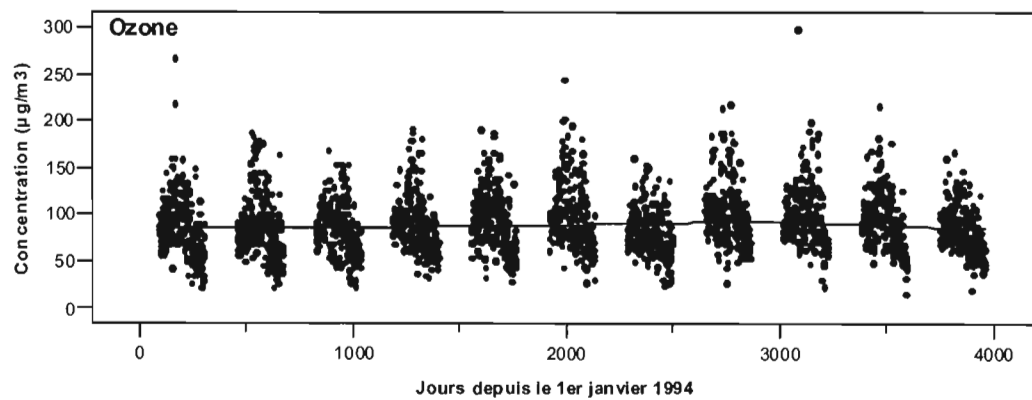
E.



F.



G.



ANNEXE D. Corrélation entre les variables polliniques, météorologiques et de pollution atmosphérique.

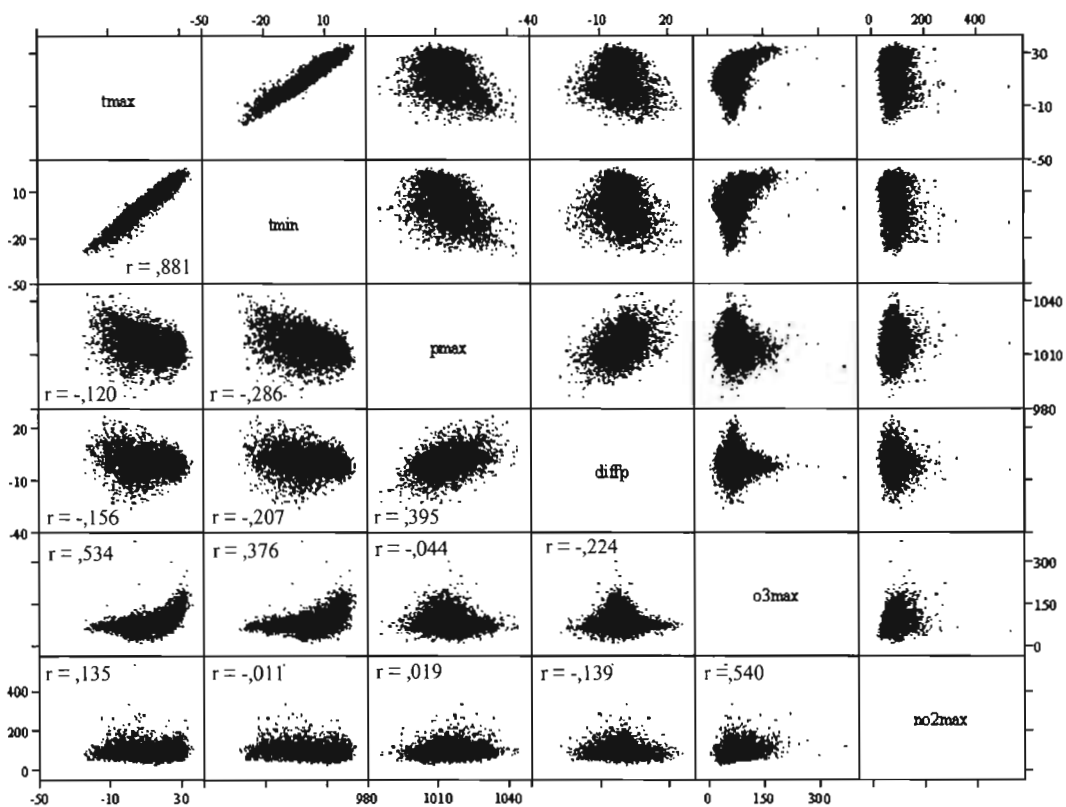
Tableau D. Coefficients de corrélation de Pearson entre les variables polliniques, météorologiques et de pollution atmosphérique au cours des mois d'avril à octobre, à Montréal, entre 1994 et 2004.

	Graminées	Herbacées	Herbe-à-poux	Température maximale	Température minimale	Pression maximale	Différence de pression (24h)	Ozone maximale
Herbacées	,007							
Herbe-à-poux	-,036	,819**						
Température maximale	,364**	,377**	,247**					
Température minimale	,336**	,356**	,216**	,881**				
Pression maximale	-,072**	,063**	,087**	-,120**	-,286**			
Différence de pression (24h)	-,010	-,032	-,033	-,156**	-,207**	,395**		
Ozone maximale	,296**	,117**	,030	,534**	,376**	-,044*	-,224**	
Dioxyde d'azote maximale	,032	,037	-,019	,135**	-,011	,091**	-,139**	,450**

** La corrélation est significative au niveau 0.01

* La corrélation est significative au niveau 0.05

Figure D.1. Matrice de corrélation des variables météorologiques et de pollution atmosphérique au cours des mois d'avril à octobre, à Montréal, entre 1994 et 2004.



RÉFÉRENCES

- Aerobiology Research Laboratories. 2005. «Allergènes de pollen». [En ligne] <<http://www.pollenplus.com/francais/pollen/pollen-index.html>> (Consulté le 10 mai 2006).
- Akinbami, L.J. et K.C. Schoendorf. 2002. «Trends in Childhood Asthma: Prevalence, Health Care Utilization, and Mortality». *Pediatrics*, vol. 110, no 2, p. 315-322S.
- Ahlholm, J.U., M.L. Helander, J. Savolainen. 1998. «Genetic and environmental factors affecting the allergenicity of birch (*Betula pubescens* ssp. *Czerepanobii* (Orl) Hämet-Ahti) pollen». *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 28, p. 1384-1388.
- Anderson, H.R., A. Ponce de Leon, J.M. Bland, J.S. Bower, J. Emberlin et D.P. Strachan. 1998. «Air pollution, pollens, and daily admissions for asthma in London 1987-92». *Thorax*, vol. 53, no 10, p. 842-848.
- Anderson, W., G.J. Prescott, S. Packham, J. Mullins, M. Brookes et A. Seaton. 2001. «Asthma admissions and thunderstorms: a study of pollen, fungal spores, rainfall, and ozone». *QJM : an International Journal of Medicine*, vol. 94, no 8, p. 429-433.
- Anderson, H.R., R. Ruggles, D.P. Strachan, J.B. Austin, M. Burr, D. Jeffs, P. Standing, A. Steriu et R. Goulding. 2004. «Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12-14 year olds in the British Isles, 1995-2002: questionnaire survey». *British Medical Journal*, vol. 328, no 7447, p. 1052-1053.
- Annesi-Maesano, I. 1999. «Epidémiologie de l'asthme de l'enfant». *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, vol. 2, no 3, p. 162-168.
- Anthracopoulos, M., A. Karatza, E. Liolios, M. Triga, K. Triantou et K. Priftis. 2001. «Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: three surveys over 20 years». *Thorax*, vol. 56, no 7, p. 569-571.
- Asselin, S., S. Bachand, C. Christin et Y. Bonvalot. 1998. *Liens entre les pollens allergènes, leur mesure et les symptômes ressentis*. Montréal: Direction de la santé publique, 35 p.
- Association d'information sur l'allergie et l'asthme. 2007. *L'hypothèse hygiénique*. [En ligne] <http://aaia.ca/fr/hygiene_hypothesis.htm> (consulté en août 2007)
- Association de lutte contre l'Ambrosia [ALCA]. *Processus allergène*. [En ligne] <<http://www.asthma.ca>> (Consulté en août 2005).

- Asthma Society of Canada. 2005. *About Asthma*.
[En ligne] <<http://www.pq.poumon.ca/>> (Consulté en septembre 2005).
- Australian Center for Asthma Monitoring [ACAM]. 2005. *Asthma in Australia 2005*. AIHW Asthma Series 2. AIHW cat. No. ACM 6. Canberra: AIHW.
- Beggs, P.J. et H.J. Bambrick. 2005. «Is the Global Rise of Asthma an Early Impact of Anthropogenic Climate Change?». *Environmental Health Perspectives*, vol. 113, no 8, p. 915-919.
- Berrada, K., M.-C. Boivin et I. Fortier. 2005. *Étude de la variation géographique de l'asthme pédiatrique de l'île de Montréal entre 1995 et 2000*. Rapport de recherche, Montréal, Direction de la Santé Publique de Montréal, 59 p.
- Bloomberg, G.R., K.M. Trinkaus, E.B. Fisher, J.R. Musick et R.C. Strunk. 2003. «Hospital Readmissions for Childhood Asthma: A 10-Year Metropolitan Study». *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, vol. 167, no 8, p. 1068-1076.
- Boulet, L.-P., H. Turcotte, M. Boutet, L. Montminy et M. Laviolette, 1993. «Influence of natural antigenic exposure on expiratory flows, methacholine responsiveness, and airway inflammation in mild allergic asthma». *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 91, no 4, p. 883-893.
- Boulet, L.-P., A. Becker, D. Bérubé, R. Beveridge et P. Ernst. 1999. «Canadian Asthma Consensus Report». *Canadian Medical Association Journal*, vol. 161 (Suppl .11), p. 1-61.
- Boulet, L.-P., A. Becker, D. Bowie, P. Hernandez, A. Mcivor et M. Rouleau. 2006. «Implementing practice guidelines: A workshop on guidelines dissemination and implementation with a focus on asthma and COPD». *Canadian Respiratory Journal*, vol. 13 (Suppl A), p. 5A-47A.
- Braun-Fahrlander, C., M. Gassner, L. Grize, K. Takken-Sahli, U. Neu, T. Stricker, H. S. Varonier, B. Wuthrich, F. H. Sennhauser et Team the Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. 2004. «No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland». *European Respiratory Journal*, vol. 23, no 3, p. 407-413.
- Breton, M.-C., M. Garneau, I. Fortier, F. Guay, et L. Jacques, 2006. «Relationship between climate, pollen concentrations of Ambrosia and medical consultations for allergic rhinitis in Montreal, 1994-2002». *Science Total Environment*, vol. 370, no 1, p. 39-50.
- Burge, H.A. et C.A. Rogers. 2000. «Outdoor Allergens». *Environmental Health Perspectives*, vol. 109, no S4.

- Burnett R.T., M. Smith-Doiron, D. Stieb, M.E. Raizenne, J.R. Brook, R.E. Dales, J.A. Leech, S. Cakmak et D. Krewski. 2001. «Association between ozone and hospitalization for acute respiratory diseases in children less than 2 years of age. ». *Amercian Journal of Epidemiology*, vol. 153, no 5, p. 444-452.
- Burney, P.G., S. Chinn et R.J. Rona. 1990. «Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86». *British Medical Journal*, vol. 300, no 6735, p. 1306-1310.
- Burney, P.G.J., E. Malmberg, S. Chinn, D. Jarvis, C. Luczynska, E. Lai. 1997. «The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey». *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 99, 314-322.
- Burney, P. 2002. «The changing prevalence of asthma?». *Thorax*, vol. 57, no 90002, p. 36ii-39.
- Burr, M., J.C. Emberlin, R. Treu, S. Cheng, N.E. Pearce et ISAAC Phase One Study Group. 2003. «Pollen counts in relation to the prevalence of allergic rhinoconjunctivitis, ashtma and atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).». *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 33, no 12, p. 1675-1680.
- Cakmak, S., R.E. Dales, S.J. et F.C. 2005. «Does Socio-demographic Status Influence the Effect of Pollens and Molds on Hospitalization for Asthma? Results from a Time-series Study in 10 Canadian Cities». *Annals of Epidemiology*, vol. 15, no 3, p. 214-218.
- Canny, G.J., J. Reisman, R. Healy, C. Schwartz, C. Petrou, A.S. Rebuck et H. Levison. 1989. «Acute Asthma: Observations Regarding the Management of a Pediatric Emergency Room». *Pediatrics*, vol. 83, no 4, p. 507-512.
- Carlsen, K.H., I. Orstavik, J. Leegaard, et H. Hoeg. 1984. «Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma». *Archives Of Disease In Childhood*, vol. 59, no 4, p. 310-315.
- Carlsen, K.C.L., G. Haland, C.S. Devulapalli, M. Munthe-Kaas, M. Pettersen, B. Granum, M. Lovik et K.H. Carlsen. 2006. «Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study». *Allergy*, vol. 61, no 4, p. 454-460.
- Cao, J., M.-F. Valois et M.S. Goldberg. 2006. «An S-Plus function to calculate relative risks and adjusted means for regression models using natural splines». *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 84, p. 58-62.
- Celenza, A., J. Fothergill, E. Kupek et R.J. Shaw. 1996. «Thunderstorm associated asthma: a detailed analysis of environmental factors». *British Medical Journal*, vol. 312, no 7031, p. 604-607.

- Chen, Y., R.E. Dales, P. Stewart, H. Johansen, G. Scott et G. Taylor. 2003. «Hospital readmissions for asthma in children and young adults in Canada». *Pediatric Pulmonology*, vol. 36, no 1, p. 22-26.
- Chen, Y., H. Johansen, S. Thillaiampalam, C. Sambell. 2005a. «L'asthme». *Rapports sur la santé*, Statistique Canada, vol. 16, no 2, p. 45-49.
- Chen, Y., Q. Yang, D. Krewski, R.T. Burnett, Y. Shi et K.M. McGrail. 2005b. «The Effect of Coarse Ambient Particulate Matter on First, Second, and Overall Hospital Admissions for Respiratory Disease Among the Elderly». *Inhalation Toxicology*, vol. 17, p. 649-655.
- Comité de rédaction Les maladies respiratoires au Canada. 2001. *Les maladies respiratoires au Canada*. Rapport de recherche, Ottawa : Santé Canada.
- Comtois, P. 1995. *Aérobiologie de l'herbe-à-poux*. Rapport d'expertise de Paul Comtois. Département de géographie, Université de Montréal, 14 p.
- Corden, J.M. et Millington, W.M. 2001. *The long-term trends and seasonal variation of the aeroallergen Alternaria in Derby, UK*. *Aerobiologia*, no 17, p. 127-136.
- Dales, R.E., S. Cakmak, , R.T. Burnett, , S. Judek, , F. Coates et J.R. Brook. 2000. «Influence of Ambient Fungal Spores on Emergency Visits for Asthma to a Regional Children's Hospital». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 162, no 6, p. 2087-2090.
- Dales, R.E., S. Cakmak, S. Judek, T. Dann, F. Coates, J.R. Brook et R.T. Burnett. 2004. «Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada». *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 113, no 2, p. 303-306.
- D'Amato, G. 2000. «Urban air pollution and plant-derived respiratory allergy». *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 30, no 5, p. 628-636.
- D'Amato, G., G. Liccardi, M. D'Amato et M. Cazzola. 2001. «The role of outdoor air pollution and climatic changes on the rising trends in respiratory allergy». *Respiratory Medicine*, vol. 95, no 7, p. 606-611.
- D'Amato, G., G. Liccardi, M. D'Amato et M. Cazzola. 2002. «Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma». *European Respiratory Journal*, vol. 20, no 3, p. 763-776.
- D'Amato, G., G. Liccardi, M. D'Amato et S. Holgate. 2005. «Environmental risk factors and allergic bronchial asthma». *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 35, no 9, p. 1113-1124.

- Delfino, R.J., B.D. Coate, R.S. Zeiger, J.M. Seltzer, D.H. Street et P. Koutrakis. 1996. «Daily asthma severity in relation to personal ozone exposure and outdoor fungal spores». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 154, no 3, p. 633-641.
- Delfino, R.J., A.M. Murphy-Moulton, R.T. Burnett, J.R. Brook et M.R. Becklake. 1997. «Effects of air pollution on emergency room visits for respiratory illnesses in Montreal, Quebec». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 155, no 2, p. 568-576.
- Demoly, P., P. Godard et J. Bousquet. 2005. «Une synthèse sur l'épidémiologie de l'asthme». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 45, no 6, p. 464-475.
- Devalia, J.L., C. Rusznak et R.J. Davies. 1998. «Allergen/irritant interaction -its role in sensitization and allergic disease». *Allergy*, vol. 53, p. 335-345.
- Dominici, F., A. Mcdermott, S.L. Zeger et J.M. Samet. 2002. «On the Use of Generalized Additive Models in Time-Series Studies of Air Pollution and Health». *American Journal of Epidemiology*, vol. 156, no 3, p. 193-203.
- Eilstein, D, A. Le Tertre, A. Zeghnoun, S. Cassadou, L. Filleul, L. Pascal, H. Prouvost, C.Declercq, P. Saviuc, A. Lefranc, C. Nunes, B.Chardon, J.-F. Jusot, M. D'Helf, P. Fabre, S. Médina et P. Quénel. 2005. *Séries temporelles et modèles de régression : Application à l'analyse des associations à court terme entre la pollution atmosphérique et la santé*. Paris, Institut de Veille Sanitaire.
- Epstein, P. et E. Mills. 2005. *Climate Change Futures: Health, Ecological and Economic Dimensions*. Center for Health and the Global Environment Harvard Medical School.
- Epton, M.J., I.R. Martin, P. Graham, P.E. Healy, H. Smith, R. Balasubramaniam, I.C. Harvey, D.W. Fountain, J. Hedley et G.I. Town. 1997. «Climate and aeroallergen levels in asthma: a 12 month prospective study». *Thorax*, vol. 52, no 6, p. 528-534.
- Ernst, P., J.M. Fitzgerald et S. Spier. 1996. «Conférence canadienne de consensus sur l'asthme _ Résumé des recommandations». *Canadian Respiratory Journal*, vol. 3, no 2, p. 101-114.
- Evans, R., D.I. Mullally, R.W. Wilson, P.J. Gergen, H.M. Rosenberg, J.S. Grauman, F.M. Chevarley et M. Feinleib. 1987. «National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-1984». *Chest*, vol. 91(Suppl. 6), p. 65S-74S.
- Garty, B.Z., E. Kosman, E. Ganor, V. Berger, L. Garty, T. Wietzen et Y. Waisman. 1998. «Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather, and airborne allergens». *Annals Allergy Asthma Immunology*, vol. 81, p. 563-570.

- Gilmour, M.I., M.S. Jaakkola, S.J. London, A.E. Nel et C.A. Rogers. 2006. «How Exposure to Environmental Tobacco Smoke, Outdoor Air Pollutants, and Increased Pollen Burdens Influences the Incidence of Asthma». *Environmental Health Perspectives*, vol. 114, no 4, p. 627-633.
- Global Initiative for Asthma [GINA]. 2005. *Global strategy for asthma management and prevention*. NIH Publication 02-3659 issu en janvier 1995 (mis à jour en 2002, 2003, 2004), 200 p. [En ligne] <<http://www.ginasthma.com/>> (Consulté en septembre 2005).
- Goldberg, M.S., J.C. Bailar III, R.T. Burnett, J.R. Brook, R. Tamblyn, Y. Bonvalot, P. Ernst, K.M. Flegel, R.K. Singh, M.F. Valois. 2000. «Identifying subgroups of the general population that may be susceptible to short-term increases in particulate air pollution: a time-series study in Montreal, Quebec». *Research Report/ Health Effects Institute*, vol. 97, p. 7-113.
- Goldberg, M.S., R.T. Burnett, J.C. Bailar III, J. Brook, Y. Bonvalot, R. Tamblyn, R. Singh, M.-F. Valois et R. Vincent. 2001. «The Association between Daily Mortality and Ambient Air Particle Pollution in Montreal, Quebec: 2. Cause-Specific Mortality». *Environmental Research*, vol. 86, no 1, p. 26-36.
- Goldberg, M.S., R.T. Burnett et D. Stieb. 2003. «A review of time-series studies used to evaluate the short-term effects of air pollution on human health». *Review of Environmental Health*, vol. 18, no 4, p. 269-303.
- Goldberg, Mark S., Richard T. Burnett, Jean-Francois Yale, Marie-France Valois et Jeffrey R. Brook. 2006. «Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with diabetes and cardiovascular disease». *Environmental Research*, vol. 100, no 2, p. 255-267.
- Grize, L., M. Gassner, B. Wuthrich, B. Bringolf-Isler, K. Takken-Sahli, F.H. Sennhauser, T. Stricker, P.A. Eigenmann et C. Braun-Fahrlander. 2006. «Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001». *Allergy*, vol. 61, no 5, p. 556-562.
- Groupe de travail national sur la lutte contre l'asthme. 2000. *Prévention et prise en charge de l'asthme au Canada: un défi de taille maintenant et à l'avenir*. No H49-138/2000F. Ottawa : Agence de santé publique du Canada, 81 p.
- Groupe d'experts intergouvernemental sur les changements climatiques [GIEC]. 2001. *Bilan 2001 des changements climatiques : Conséquences, adaptations et vulnérabilité*. Contribution du Groupe de travail II au Troisième Rapport d'évaluation du GIEC.
- Hertzen, L., et T. Haahtela. 2005. «Signs of reversing trends in prevalence of asthma». *Allergy*, vol. 60, no 3, p. 283-292.

- Huynen, M., B. Menne, H. Behrendt, R. Bertollini, S. Bonini, R. Brandao, C. Brown-Fährlander, B. Clot, P. D'ambrosio De Nuntiis, K.L. Ebi, J. Emberlin, E.E. Orbanne, C. Galan, S. Jäger, S. Kovats, P. Mandrioli, P. Martens, A. Menzel, B. Nyenzi, A. Rantiolehtimäki, J. Ring, O. Rybnicek, Traidl-Hoffmann, A. Van Vliet, T. Voigt, S. Weiland et M. Wickman. 2003. *Phenology and Human Health: Allergic Disorders*. Rome: World Health Organization. EUR/03/5036791
- Johnston, S. L., P. K. Pattemore, G. Sanderson, S. Smith, M. J. Campbell, L. K. Josephs, A. Cunningham, B. S. Robinson, S. H. Myint, M. E. Ward, D. A. Tyrrell et S. T. Holgate. 1996. «The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 154, no 3, p. 654-660.
- Jorres, R., D. Nowak et H. Magnussen. 1996. «The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 153, no 1, p. 56-64.
- Just, J., L. Nisakinovic, Y. Laoudi et A. Grimfeld. 2006. «Pollution et asthme de l'enfant». *Archives de Pédiatrie*, vol. 13, no 7, p. 1055-1060.
- Khot, A., R. Burn, N. Evans, W. Lenney et J. Storr. 1988. «Biometeorological triggers in childhood asthma». *Clinical Allergy*, vol. 18, p. 351-358.
- Klingler, C. 2002. «L'asthme un mal de civilisation?». *La Recherche*, no 358, p. 44-51.
- Krahn, M. D., C. Berka, P. Langlois et A. S. Detsky. 1996. «Direct and indirect costs of asthma in Canada, 1990». *Canadian Medical Association Journal*, vol. 54, no 6, p. 821-831.
- Laaidi, K., M. Laaidi et J.-P. Besancenot. 1997. «Pollens, Pollinoses et météorologie». *La Météorologie*, vol. 8, no 20, p. 41-55.
- Laaidi, M., K. Laaidi et J.P. Besancenot. 2002. «Synergie entre pollens et polluants chimiques de l'air: les risques croisés». *Environnement, Risques & Santé*, vol. 1, no 1, p. 42-49.
- Laberge, F. 2000. *Études des variations géographiques et annuelles de la fréquence de décès, d'hospitalisation et de visites à l'urgence pour cause d'asthme au Québec*, Québec, RRSSS de Québec, Direction de la santé publique, 79 p.
- Ladouceur, M., Rahme E., Pineau C.A., Joseph L., 2006. «Robustness of prevalence estimates derived from misclassified data from administrative databases». *Biometrics*, vol.61, no 1, p.272-279.

- Latvala, J., L. Von Hertzen, H. Lindholm et T. Haahtela. 2005. «Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966-2003». *British Medical Journal*, vol. 330, no 7501, p. 1186-1187.
- Laurier, L., L. Blais, W. Kennedy, A. Koné, M. Paré, M. Perron et P. Pitre. 2003. *Surveillance épidémiologique de l'asthme au Québec et variations régionales, 1999-2001 : une analyse des banques de données*. Rapport de recherche, Montréal, Université de Montréal.
- Lee, S.-L., W. Wong et Y.-L. Lau. 2004. «Increasing prevalence of allergic rhinitis but not asthma among children in Hong Kong from 1995 to 2001 (Phase 3 International Study of Asthma and Allergies in Childhood)». *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 15, no 1, p. 72-78.
- Lévesque, B., J.-F. Duchesne, S. Gingras, P. Allard, E. Delvin, J. Aubin, M. Rhainds, P. Lajoie et P. Ernst. 2006. «Les IgE totales et spécifiques chez les jeunes Québécois et leurs associations avec les symptômes respiratoires». *Bulletin d'information en Santé Environnementale*, vol. 17, no 2, p. 1-7.
- Lewis, S.A., J.M. Corden, G.E. Forster et M. Newlands. 2000. «Combined effects of aerobiological pollutants, chemical pollutants and meteorological conditions on asthma admissions and A&E attendances in Derbyshire UK, 1993-96». *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 30, no 12, p. 1724-1732.
- Li, Y.F., B. Langholz, M.T. Salam et F.D. Gilliland. 2005. «Maternal and Grandmaternal Smoking Patterns Are Associated With Early Childhood Asthma». *Chest*, vol. 127, no 4, p. 1232-1241.
- Lierl, M.B., et R.W. Hornung. 2003. «Relationship of outdoor air quality to pediatric asthma exacerbations». *Annals Allergy Asthma Immunology*, vol. 90, no 1, p. 28-33.
- Mannino, D.M., D.M. Homa, C.A. Pertowski, A. Ashizawa, L.L. Nixon, C.A. Johnson, L.B. Ball, E. Jack et D.S. Kang. 1998. «Surveillance for asthma -- United States, 1960-1995». *Morbidity and mortality weekly report. Surveillances Summaries*, vol. 47, no 1, p. 1-27.
- Mannino, D.M., D.M. Homa, L.J. Akinbami, J.E. Moorman, C. Gwynn et S.C. Redd. 2002. «Surveillance for asthma -- United States, 1980-1999». *Morbidity and mortality weekly report. Surveillances Summaries*, vol. 51, no 1, p. 1-13.
- Message, S.D. et S.L. Johnston. 2002. «Viruses in asthma: The role of viruses in childhood respiratory infections». *British Medical Bulletin*, vol. 61, no 1, p. 29-43.
- Millar, J.M., et G.B. Hill. 1998. *L'asthme chez l'enfant*. Rapport sur la santé, Statistique Canada, vol. 10, no 3.

- Mirone, C., F. Albert, A. Tosi, F. Mocchetti, S. Mosca, M. Giorgino, S. Pecora, S. Parmiani et C. Ortolani. 2004. «Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a biologically standardized extract of *Ambrosia artemisiifolia* pollen: a double-blind, placebo-controlled study». *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 34, no 9, p. 1408-1414.
- Molfino, N.A., S.C. Wright, I. Katz, S. Tarlo, F. Silverman, P. A. McClean, A.S. Slutsky, N. Zamel, J.P. Szalai et M. Raizenne. 1991. «Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects». *The Lancet*, vol. 338, no 8761, p. 199-203.
- Monfared, A.A.T. et J. LeLorier. 2005. «Accuracy and validity of using medical claims data to identify episodes of hospitalizations in patients with COPD». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 15, 19-29.
- Newson, R., D. Strachan, E. Archibald, J. Emberlin, P. Hardaker et C. Collier. 1998. «Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994». *European Respiratory Journal*, vol. 11, no 3, p. 694-701.
- OMS [Organisation Mondiale de la Santé]. 2000. *L'asthme bronchique*. Aide-mémoire n°206. [En ligne] <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/fr/index.html>> (Consulté en août 2006).
- OMS. 2003. *Prevention of Allergy and Allergic Asthma*. Genève: Management of Noncommunicable Diseases Dpartment, WHO/NMH/MNC/CRA/03.2
- OMS. 2006. *Factsheets. Asthma*. [En ligne] <<http://www.ginasthma.com>> (Consulté en août 2006).
- Pearce, N. et J. Douwes. 2006. «The global epidemiology of asthma in children». *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 10, no 2, p. 125-132.
- Platts-Mills, T.A., Erwin, E., Heymann, P., Woodfolk, J. Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma?, *Allergy*, vol. 60 Suppl. 79, p.25-31.
- Priestly, MB. 1981. *Spectral analysis and time series*. San Diego: Academic Press, 653 p.
- Puc, M. 2003. «Characterisation of pollen allergens». *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, no 10, p. 143-149.
- Quénel, P., S. Cassadou, C. Declercq, D. Eilstein, L. Filleul, C. Le Goaster, A. Le Tertre, S. Medina, L. Pascal, H. Prouvost, P. Saviuc et A. Zeghnoun. 1999. *Surveillance des*

effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique en milieu urbain: rapport de l'étude. Rapport d'étude, Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire.

- Ramsey, C.D., Celedon, J.C., 2005. The hygiene hypothesis and asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*, vol.11, no1, p.14-20.
- Ravault, C., A. Zeghnoun, B. Fabres, J. Lecadet, P. Quénel, M. Thibaudon et D. Caillaud. 2005. *Effets à court terme du contenu pollinique de l'air sur le risque de rhino-conjonctivite allergique. Résultats d'une étude pilote utilisant comme indicateur de santé la consommation de médicaments anti-allergiques, Clermont-Ferrand, 2000-2001*, Rapport d'étude, Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire.
- Ravault, C., A. Zeghnoun, B. Fabres, J. Lecadet, P. Quénel, M. Thibaudon et D. Caillaud. 2005. *Effets à court terme du contenu pollinique de l'air sur le risque de rhino-conjonctivite allergique. Résultats d'une étude pilote utilisant comme indicateur de santé la consommation de médicaments anti-allergiques, Clermont-Ferrand, 2000-2001*. Rapport de recherche, Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire.
- Richardson, S. 2000. «Problèmes méthodologiques dans les études écologiques santé-environnement: Methodological problems in ecological studies of health-environment effects». *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie*, vol. 323, no 7, p. 611-616.
- Rodriguez, M.A., M.A. Winkleby, D. Ahn, J. Sundquist et H.C. Kraemer. 2002. «Identification of Population Subgroups of Children and Adolescents With High Asthma Prevalence: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, vol. 156, no 3, p. 269-275.
- Rosas, I., H.A. McCartney, R.W. Payne, C. Calderon, J. Lacey, R. Chapela, et S. Ruiz-Velazco. 1998. «Analysis of the relationships between environmental factors (allergens, air pollution, and weather) and asthma emergency admissions to a hospital in Mexico City». *Allergy*, vol. 53, p. 394-401.
- Rossi, O.V., V.L. Kinnula, J. Tienari, et E. Huhti. 1993. «Association of severe asthma attacks with weather, pollen, and air pollutants.». *Thorax*, vol. 48, p. 244-248.
- Root, T.L., J.T. Price, K.R. Hall, S.H. Schneider, C. Rosenzweig et J.A. Pounds. 2003. «Fingerprints of global warming on wild animals and plants». *Nature*, vol. 421, no 4918, p. 57-60.
- Réseau de Surveillance de la Qualité de l'air [RSQA]. *Techniques de mesure*. [En ligne] < <http://www.rsqa.qc.ca/> > (Consulté en août 2006).

- Salvaggio, J. et J. Seabury, F.A. Shroenhardt. 1971. «New Orleans asthma : IV. Semiquantitative airborne spore sampling, 1967 and 1968». *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 48, no 2, p. 82-95.
- Santé Canada, Laboratoire de lutte contre la maladie, Division des maladies respiratoires, *Asthme infantile dans les secteurs desservis par les unités de santé sentinelles : Résultats de l'Enquête sur la santé pulmonaire des jeunes 1995-1996*. Ottawa : Direction générale de la protection de la santé.
- Schaub, B., R. Lauener, E. Von Mutius. 2006. «Age-related seasonal patterns of emergency department visits for acute asthma in an urban environment». *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 117, no 5, p. 969-977.
- Schaubel, D., H. Johansen, M. Dutta, M. Desmeules, A. Becker et Y. Mao. 1996. «Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma». *Journal of Asthma*, vol. 33, no 4, p. 255-264.
- Senthilselvan, A., J. Lawson, D.C. Rennie et J.A. Dosman. 2003. «Stabilization of an Increasing Trend in Physician-Diagnosed Asthma Prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998». *Chest*, vol. 124, no 2, p. 438-448.
- Seung, S.J., et N. Mittmann. 2005. «Urgent care costs of uncontrolled asthma in Canada, 2004». *Canadian Respiratory Journal*, vol. 12, no 8, p. 435-436.
- Silverman, R.A., L. Stevenson et H.M. Hastings. 2003. «Age-related seasonal patterns of emergency department visits for acute asthma in an urban environment». *Annals of Emergency Medicine*, vol. 42, no 4, p. 577-586.
- Smith, G.C.S., A.M. Wood, I.R. White, J. P. Pell, A.D. Cameron et R. Dobbie. 2004. «Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma». *Archives of Disease in Childhood*, vol. 89, no 10, p. 956-960.
- Statistique Canada, recensement de 2001, données géocodées (produit électronique).
- Stempel, D.A. et J. Spahn. 2003. «Pediatric asthma». *Pediatric Clinics of North America*, vol. 50, no 3, p. xiii-xiv.
- Stieb, D., R. Beveridge, J.R. Brook, M. Smith-Doiron, R.T. Burnett et R. Dales. 2000. «Air pollution, aeroallergens and cardiorespiratory emergency department visits in Saint John, Canada». *Journal of Exposure Analyses & Environmental Epidemiology*, vol. 10, no 5, p. 461-477.
- Tobias, A., I. Galan, J.R. Banegas et E. Aranguéz. 2003. «Short term effects of airborne pollen concentrations on asthma epidemic». *Thorax*, vol. 58, no 8, p. 708-710.

- Toelle, B.G., K. Ng, E. Belousova, C.M. Salome, J.K. Peat et G.B. Marks. 2004. «Prevalence of asthma and allergy in schoolchildren in Belmont, Australia: three cross sectional surveys over 20 years». *British Medical Journal*, vol. 328, no 7436, p. 386-387.
- Thibaudon, M., R. Outteryck, et C. Lachasse. 2005. «Bioclimatologie et Allergie». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 45, no 6, p. 447-455.
- Tunnicliffe, W.S., P.S. Burge et J.G. Ayres. 1994. «Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients». *The Lancet*, vol. 344, no 8939-8940, p. 1733-1736.
- Van Den Akker-Van Marle, M.E., J. Bruil et S.B. Detmar. 2005. «Evaluation of cost of disease: Assessing the burden to society of asthma in children in the European Union». *Allergy*, vol. 60, no 2, p. 140-149.
- Van Schayck, C.P. et H.A. Smit. 2005. «The prevalence of asthma in children: a reversing trend». *European Respiratory Journal*, vol. 26, no 4, p. 647-650.
- Von Mutius, E. 2000. «The burden of childhood asthma». *Archives of Disease in Childhood*, vol. 82, no 90002, p. 2ii-5.
- von Mutius, E. 2007. Allergies, infections and the hygiene hypothesis: the epidemiological evidence. *Immunobiology*, vol. 212, no 6, p.433-439.
- Walter, SD. 1991. «The Ecologic Method in the Study of Environmental Health. 1. Overview of the Method». *Environmental Health Perspectives*, vol. 94, p. 61-65.
- Wang, H.Y., J.P. Zheng et N.S. Zhong. 2006. «Time trends in the prevalence of asthma and allergic diseases over 7 years among adolescents in Guangzhou city.». *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 86, no 15, p. 1014-1020.
- Ward, D.G., D.M. Halpin et D.A. Seamark. 2004. «How accurate is diagnosis of asthma in a general practice database? A review of patients' notes and questionnaire-reported symptoms». *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*, vol. 54, no 507, p. 753-758.
- Weinberger, M. 2000. «What prevents hospitalisations and relapse from asthma». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, no 154, p. 92.
- Wong, G. W. K., T. F. Leung, F. W. S. Ko, K. K. M. Lee, P. Lam, D. S. C. Hui, T. F. Fok et C. K. W. Lai. 2004. «Declining asthma prevalence in Hong Kong Chinese schoolchildren». *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 34, no 10, p. 1550-1555.
- Ziska, L.H. et F.A. Caulfield, 2000. «The potential influence of raising atmospheric carbon dioxide (CO₂) on public health: pollen production of common ragweed as a test case». *World Resources Review*, vol. 12, p. 449-457.